

UNIVERSITE DE DAKAR  
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
ANNEE 1971 n° 12

RÉACTION LÉPREUSE  
ou  
ERYTHEME NOUEUX LÉPREUX  
ET B. 663 (CLOFAZIMINE)

THESE

présentée et soutenue publiquement le 12 juillet 1971  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME d'ETAT)

par

TSALA MBALA Pierre  
Ancien externe des Hôpitaux de Dakar  
né à Nkolnguém (CAMEROUN) le 19 octobre 1943

PRESIDENT DE THESE : RENE BAYLET



UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1971

n° 12

RÉACTION LÉPREUSE  
ou  
ERYTHEME NOUEUX LÉPREUX  
ET B. 663 (CLOFAZIMINE)

THESE

présentée et soutenue publiquement le 12 juillet 1971  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME d'ETAT)

par

TSALA MBALA Pierre

Ancien externe des Hôpitaux de Dakar  
né à Nkolnguem (CAMEROUN) le 19 octobre 1943

PRESIDENT DE THESE : RENE BAYLET



UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL HONORAIRE

DOYEN HONORAIRE      Maurice PAYET

DOYEN HONORAIRE      Robert CAMAIN



FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL DE LA FACULTE

-----

|                    |        |           |
|--------------------|--------|-----------|
| DOYEN              | Marc   | SANKALE   |
| PREMIER ASSESSEUR  | Michel | ATTISSO   |
| DEUXIEME ASSESSEUR | Yves   | BRESSON   |
| SECRETAIRE         | Henri  | MEYRIGNAC |



LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

1970 - 1971

PROFESSEURS

|            |         |                                    |
|------------|---------|------------------------------------|
| M. René    | BAYLET  | Hygiène et Santé Publique          |
| M. Yves    | BRESSON | Biophysique                        |
| M. Jean    | CHABAL  | Chirurgie Générale                 |
| M. Henri   | COLLOMB | Psychiâtrie                        |
| M. Paul    | CORREA  | Obstétrique                        |
| M. Vincent | DAN     | Pédiâtrie                          |
| M. Biram   | DIOP    | Clinique Médicale                  |
| M. Jacques | LINHARD | Hématologie                        |
| M. André   | MAZER   | Physiologie                        |
| M. Cyprien | QUENUM  | Anatomie Pathologique              |
| M. Michel  | REY     | Clinique des Maladies Infectieuses |
| M. Marc    | SANKALE | Clinique Médicale                  |
| M. Henri   | TOSSOU  | Urologie                           |
| M. N.      |         | Biochimie                          |
| M. N.      |         | Pédiâtrie                          |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

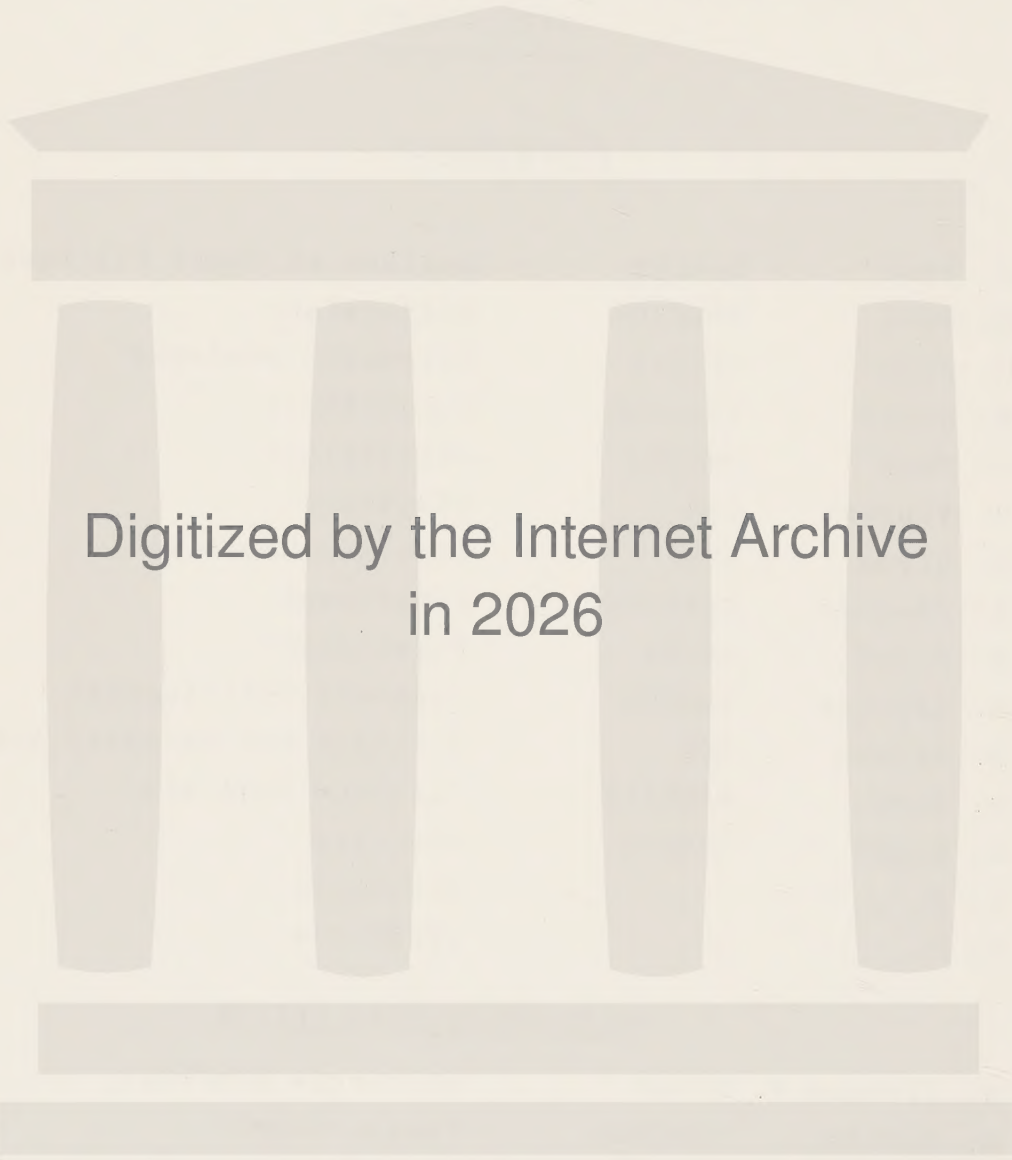
|               |         |                         |
|---------------|---------|-------------------------|
| M. Alioune B. | DIOUF   | Chirurgie Générale      |
| M. Bertène    | JUMINER | Parasitologie           |
| M. René       | LOUIS   | Anatomie                |
| M. Mawupe V.  | VOVOR   | Pathologie Chirurgicale |

PROFESSEUR ASSOCIE

|             |       |                 |
|-------------|-------|-----------------|
| M. François | DIENG | Médecine Légale |
|-------------|-------|-----------------|

PROFESSEUR A TITRE EXCEPTIONNEL

|        |         |                    |
|--------|---------|--------------------|
| M. Guy | GRAPPIN | Chirurgie Dentaire |
|--------|---------|--------------------|



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546610\\_0009](https://archive.org/details/IA41546610_0009)

# MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|     |              |         |                       |
|-----|--------------|---------|-----------------------|
| M.  | André        | BELLOSI | Biophysique           |
| Mme | Monique      | CASTETS | Bactériologie         |
| M.  | Joseph       | DIALLO  | Ophtalmologie         |
| M.  | Mar          | DIOP    | Maladies Infectieuses |
| M.  | Michel       | DUMAS   | Neurologie            |
| M.  | Ibrahima     | FAYE    | Dermatologie          |
| M.  | Papa         | KOATE   | Cardiologie           |
| M.  | Adolphe      | MENYE   | Cancérologie          |
| M.  | Jean-Jacques | PAPY    | Physiologie           |
| M.  | Gabriel      | SENGHOR | Pédiatrie             |

## AGREGES

|    |       |        |                       |
|----|-------|--------|-----------------------|
| M. | Serge | FABRE  | Médecine Générale     |
| M. | René  | ZINSOU | Obstétrique           |
| M. | N.    |        | Maladies Infectieuses |

# MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

|    |      |            |           |
|----|------|------------|-----------|
| M. | Yves | INGENBLEEK | Biochimie |
|----|------|------------|-----------|

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

|     |          |           |            |
|-----|----------|-----------|------------|
| M.  | Lamine   | DIOP      | O.R.L.     |
| Mme | Yolande  | NOUHOUAYI | Histologie |
| M.  | Ibrahima | SECK      | Biochimie  |

## CHEFS DE TRAVAUX

|      |           |         |               |
|------|-----------|---------|---------------|
| M.   | Claude    | CONTY   | Anatomie      |
| Mlle | Simone    | DAUCHY  | Hygiène       |
| Mme  | Georgette | DIEBOLT | Hématologie   |
| M.   | Samba     | DIALLO  | Parasitologie |
| Mme  | Yvette    | VEZARD  | Bactériologie |



ASSISTANTS DE FACULTE  
ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

|      |              |                      |                                |
|------|--------------|----------------------|--------------------------------|
| M.   | Eusèbe       | ALIHONOU             | Histologie                     |
| M.   | Fadel        | DIADHIOU             | Obstétrique                    |
| M.   | Adrien       | DIOF                 | Chirurgie                      |
| M.   | Samba        | DIOF                 | Médecine Préventive et Hygiène |
| M.   | Mohamadou    | FALL                 | Pédiâtrie                      |
| M.   | Vincent      | FRAMENT              | Clinique Médicale              |
| M.   | Edouard      | GOUDOTE              | Chirurgie                      |
| M.   | Joseph       | LAUROY(P.M.)         | Obstétrique                    |
| Mlle | Chantal      | MARTINANT DE PRENEUF | Psychiâtrie                    |
| M.   | Aristide     | MENSAH               | Urologie                       |
| M.   | Papa Demba   | N'DIAYE              | Anatomie Pathologique          |
| M.   | René         | N'DOYE               | Biophysique                    |
| M.   | Anicet       | NOUHOUAYI            | Bactériologie                  |
| M.   | Henri        | RUSCHER              | Dermatologie                   |
| M.   | Abdou        | SANOKHO              | Pédiâtrie                      |
| M.   | Dédéou       | SIMAGA               | Cancérologie                   |
| M.   | Abdourahmane | SOW                  | Maladies Infectieuses          |
| M.   | Ahmédou      | SOW                  | Clinique Médicale              |
| M.   | Abdoul Biram | WANE                 | Biochimie                      |

ATTACHES DE FACULTE - ASSISTANTS DE  
SCIENCES FONDAMENTALES

|     |              |            |                       |
|-----|--------------|------------|-----------------------|
| M.  | Antoine      | ABONDO     | Anatomie Pathologique |
| M.  | Doudou       | BA         | Biophysique           |
| M.  | Alain        | GUYADER    | Stomatologie          |
| Mme | Dominique    | LAURENS    | Parasitologie         |
| M.  | Honoré       | ODOULAMI   | Histologie            |
| M.  | Abdoul Aziz  | THIAM      | Biochimie Médicale    |
| Mme | Anne Marie   | TOURAME    | Physiologie           |
| M.  | Ibra Mamadou | WANE       | Physiologie           |
| M.  | Vital        | YAHOUDEDOU | Biophysique           |

.../...



ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

|                  |        |                           |
|------------------|--------|---------------------------|
| M. Oumar         | BAO    | Clinique Médicale         |
| M. Babacar       | DIOP   | Psychiâtrie               |
| M. Papa Massal   | DIOP   | Obstétrique               |
| M. Samba         | GUEYE  | Anesthésiologie Chirurgie |
| M. Abdou Rahmane | KANE   | Clinique Médicale         |
| M. Balaly        | LY     | Neurologie                |
| M. Gaston        | MOLIVA | Ophtalmologie             |
| M. Idrissa       | PUYE   | Orthopédie Anatomie       |

ATTACHEE DE PSYCHIATRIE

|              |        |             |
|--------------|--------|-------------|
| Mlle Rosette | MIRGOT | Psychiâtrie |
|--------------|--------|-------------|



UNIVERSITE DE DAKAR

PHARMACIE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

1970 - 1971

PROFESSEURS

|            |              |                                        |
|------------|--------------|----------------------------------------|
| M. Michel  | ATTISSO      | Parasitologie et Zoologie              |
| M. Humbert | GIONO-BARBER | Pharmacologie et Pharmacodynamie       |
| M. Jacques | JOSSELIN     | Biochimie Pharmaceutique               |
| M. Oumar   | SYLLA        | Pharmacie Chimique et Chimie Organique |

PROFESSEURS ASSOCIES

|           |         |                               |
|-----------|---------|-------------------------------|
| M. Paul   | ENIEL   | Physique et Hydrologie        |
| M. Joseph | KERHARO | Botanique et Matière Médicale |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

|             |        |                   |
|-------------|--------|-------------------|
| M. François | FAURAN | Chimie Analytique |
| M. Georges  | GRAS   | Toxicologie       |

MAITRE - ASSISTANT

|             |        |                                           |
|-------------|--------|-------------------------------------------|
| Me Paulette | TANGUY | Chimie Organique et Pharmacie<br>Chimique |
|-------------|--------|-------------------------------------------|

.../...



ASSISTANTS TITULAIRES DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE

CHEFS DE TRAVAUX

|                |            |                          |
|----------------|------------|--------------------------|
| Mme Elisabeth  | DUTRUGE    | Biochimie Pharmaceutique |
| M. Guy         | MAYNART    | Botanique                |
| Mme Arlette    | QUENUM     | Zoologie                 |
| Mlle Catherine | PELLISSIER | Chimie Analytique        |

ASSISTANTE STAGIAIRE DELEGUEE DANS LES FONCTIONS DE

CHEFS DE TRAVAUX

|                |        |          |
|----------------|--------|----------|
| Mme Marie José | FAURAN | Physique |
|----------------|--------|----------|

ASSISTANTS STAGIAIRES

|             |         |                                  |
|-------------|---------|----------------------------------|
| Mlle Marie  | GUEYE   | Pharmacodynamie                  |
| Mme Suzanne | KARAM   | Pharmacie Galénique              |
| Mme Janine  | MONDAIN | Chimie Analytique et Toxicologie |
| M. Mamadou  | SIMAGA  | Chimie Organique                 |



Au Seigneur

Tu as voulu que je sois ce que je vais être,  
le chemin que tu me veux suivre est exaltant, mais plein  
d'embûches, guide moi jusqu'au port.

A mon pays qui m'a permis de poursuivre mes études  
Reconnaissance éternelle

A ma femme

Sublime récompense des dures épreuves traversées ensemble ! Avec l'amour tout est possible... Tout le mérite te revient, à toi pour toujours.

A ma mère et à mon père

Affection et reconnaissance.

A mes fils

Mar-Aimé

Marie Solange

Innocent-Richard

à celui qui va venir

et à tous ceux qui viendront

Puisse cette expérience vous servir d'exemple. Affection



A mon beau-père et à ma belle-mère  
merci pour tout.

A tous mes frères  
A toutes mes soeurs  
A tous mes beau-frères et belle-soeurs  
A tous mes cousins et cousines  
A tous mes oncles et tantes  
A tantine Ngono Romaine  
Toute mon affection.

A soeur Marie Lenaïk, marraine de mon fils Richard.  
Qui a su être l'amie intime, la confi-  
dente patiente, la collaboratrice efficace....  
Indéfectible amitié.



A toutes les Socurs de Pikine

Amicale pensée.

A mes seigneurs les malades du pavillon de Malte.

Vous m'avez aidé à réaliser ce travail, je  
demeure à votre service et au service de vos semblables

Au Docteur Anicet NOUHAYI

parrain de mon fils Richard

Pour tes sages conseils et ton soutien sans défaillance.

A. Madame NOUHOUAYI

chargée d'enseignement.

Vous nous avez gardé pendant deux ans dans votre  
laboratoire d'histologie comme moniteur, profonde  
reconnaissance.



A Mes Amis

Ambassa Basile

Kouéké Paul

A mon filleul Patrick

A tous mes camarades

A mademoiselle Scholastique Badji qui a très gentiment  
accepté de dactylographier cette thèse

Qu'elle soit remerciée.

Au Docteur Mensah

Votre ardeur au travail nous a émerveillé  
Admiration et remerciement pour tout ce que  
vous avez fait pour nous.

Au Directeur de l'hôpital A. Ledantec

A tous les malades

A tous les professeurs qui ont contribué de près ou de  
loin à ma formation de médecin.



Au Professeur

François Dieng

Nous avons apprécié votre générosité à sa juste valeur

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde  
gratitude.



Au Professeur Mazer

Chaire de physiologie

Nous avons eu l'honneur de travailler avec vous pendant trois ans comme moniteur de physiologie, ce qui nous a permis d'apprécier vos qualités de pédagogue accompli :

toujours à la recherche du mieux même s'il a le bon.

Nos remerciements et notre hommage respectueux

Au Docteur Ruscher

La part prépondérante que tu as prise dans l'élaboration et la réalisation de ce travail m'a fait apprécier ta profonde connaissance médicale, ta disponibilité à mon égard.

Accepte ici mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

A la famille Ruscher

Pour les bons moments passés ensemble

Souhaits de bonheur sur le sol d'Afrique.



A Notre jury de thèse que nous remercions de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Professeur R. BAYLET

Chaire d'hygiène et de santé publique.

Comme un père, vous nous avez grandement ouvert les portes de votre laboratoire d'hygiène et de santé publique, votre disponibilité à notre égard nous a profondément ému. Votre souci de nous faire saisir les problèmes de santé publique et d'hygiène n'a d'égal que l'intérêt que vous portez à l'Afrique.

Vous nous faites le grand honneur d'acceter la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse et filiale reconnaissance.



A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur agrégé de Dermatologie  
Ibrahima FAYE

Pendant une année nous sommes restés dans votre service  
Votre érudition et votre profonde connaissance de la  
dermatologie nous ont séduit. C'est au cours de notre  
passage dans votre service que nous avons choisi notre  
orientation.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier  
ce travail. Malgré vos nombreuses et lourdes occupa-  
tions vous avez suivi pas à pas sa réalisation.

Sentiments de reconnaissance  
et de profond respect.



Monsieur le Professeur

H. TOSSOU

Chaire d'Urologie

Nous avons eu l'honneur de parachever notre formation médicale dans votre service. Au cours de nos études nous avons déjà été conquis par la clarté de vos exposés magistraux. L'amour du travail et le respect du malade sont les derniers enseignements que nous emportons de vous.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour avoir accepté d'être membre de notre jury.



Au Professeur

Humbert Giono-Barber

Chaire de pharmacologie

et pharmacodynamie

Qui a accepté avec tant de gentillesse de nous assister  
dans notre jury de thèse

Nous vous prions de trouver ici l'expression  
de notre profond respect.



Nous remercions les laboratoires Geigy qui ont mis  
à notre disposition le produit à expérimenter et une  
vaste documentation.



"Par délibération la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation"



## INTRODUCTION

La lèpre, fléau social, est une affection de tous les temps; de toutes les races, de tous les pays avec prédominance dans les pays pauvres : c'est une maladie du sous développement ; elle survient aussi bien chez l'enfant que chez le vieillard sans distinction de sexe.

Maladie aussi vieille que le monde, la lèpre n'en échappe pas moins à la science médicale : elle est pleine de mystères !

- mystère de son agent causal, le bacille de Hansen : sa culture n'a jamais pu être réalisée jusqu'à présent, mais ce problème est peut être en voie d'être résolu.

- Mystère de son traitement spécifique car on parle rarement de guérison en léprologie.

- mystère de son mode de contamination

- mystère de l'une de ses complications : la réaction lépreuse généralement considérée comme de mauvais pronostic.

Le but essentiel de notre travail est d'essayer de préciser la définition de la réaction lépreuse, de rappeler ses modalités cliniques et pathogéniques, et de contribuer à l'étude de son traitement.

Notre plan de travail est le suivant :

- I - Rappel de la classification de la lèpre
- II - Historique et définitions de la réaction lépreuse.
- III - Rappel de l'érythème noueux en dermatologie
- IV - Etude clinique et étiopathogénique de la réaction lépreuse.
- V - Etude des thérapeutiques classiques de la réaction lépreuse
- VI - Le B663 et la réaction lépreuse
- VII - Exposés de nos observations
- VIII - Etude synthétique de nos observations
- IX - Discussion
- X - Systématisation du traitement de la réaction lépreuse par B663
- XI - Conclusions générales.



# I - RAPPEL DE LA CLASSIFICATION DE LA LÈPRE

En général, quatre critères sont à la base des classifications de la lèpre : la clinique, la bactériologie, l'immunologie, l'histopathologie. On comprend dès lors la variété des classifications selon que l'on met l'accent sur tel ou tel critère. La classification admise par la plupart des léprologues est celle adoptée par le 6ème Congrès International de léprologie tenu à MADRID en 1953.

Cette classification distingue les formes stables des formes instables, ce qui permet de maintenir le concept de polarité, établi dans la classification immunologique, qui distingue les formes polaires des formes interpolaires.

## A - LES FORMES STABLES :

Elles sont au nombre de deux : les lèpres tuberculoïdes et les lèpres lépromateuses.

1°) Les lèpres tuberculoïdes. Elles se caractérisent par : leurs signes cliniques :

a) éruption de léprides majeures ou mineures nodulaires, maculaires, en plaques.

b) absence de lésions viscérales granulo-mateuses.

c) fréquence des lésions oculaires, nerveuses, et des troubles trophiques

Leurs signes bactériologiques :

Absence de bacilles de Hansen dans le mucus nasal et le suc dermique ; on peut cependant en trouver en petit nombre, surtout lors des poussées aiguës, dans les biopsies des nerfs.

.../



Leurs signes immunologiques :

La réaction de Mitsuda est fortement positive : existence de la défense tissulaire ; le taux d'anticorps antibacilles de Hansen est faible.

Leurs signes histopathologiques :

Sur la coupe on trouve des amas centrés par des cellules épithélioïdes avec ou sans cellule géante de Langhans.

2°) Les lèpres lépromateuses : elles sont caractérisées par : leurs signes cliniques :

a) présence de lésions viscérales granulomateuses

b) présence de lésions cutanées à type de lèpromes maculaires, papulaires ou nodulaires, parfois infiltration diffuse avec pharyngite, laryngite et névrites.

Leurs signes bactériologiques :

Présence de bacilles de Hansen, groupés en globi dans les biopsies cutanées, le mucus nasal et le suc dermique.

Leurs signes immunologiques :

La réaction de Mitsuda est toujours négative : absence de défense tissulaire ; présence des anticorps spécifiques à des taux élevés dans le sérum du malade.

Leurs signes histopathologiques :

L'existence d'un granulome lépromateux avec cellule géante de Virchow : histiocyte macrophagique vacuolaire dont les vacuoles contiennent des lipides et des bacilles de Hansen.



## B - LES FORMES INSTABLES

Elles sont schématiquement au nombre de deux : les lèpres indifférenciées et la lèpre Borderline ou dimorphe.

### 1°) Les lèpres indifférenciées :

Ce sont les formes de début de la maladie, elles peuvent soit se transformer en lèpre lépromateuse, soit en lèpre tuberculoïde, ou alors, rester quiescents ou involuer. Elles se caractérisent par :

#### Leurs signes cliniques :

Macules hypochromiques ou achromiques, anesthésiques pouvant s'associer à des atteintes nerveuses.

#### Leurs signes bactériologiques :

Le mucus nasal, le suc dermique, la biopsie cutanée peuvent ou non présenter des bacilles de Hansen.

#### Leurs signes immunologiques :

La réaction de Mitsuda est faiblement positive ou négative, le taux d'anticorps anti bacille de Hansen est plus ou moins élevé.

#### Leurs signes histopathologiques :

Présence d'infiltrats lympho histiocytaïres, périneuraux.

### 2°) La lèpre Borderline ou dimorphe :

Cette forme est intermédiaire entre la forme tuberculoïde et la forme lépromateuse.

Elle se caractérise par :

#### Ses signes cliniques :

Association de : macules légèrement hypochromiques très infiltrées, rosées, limitées par une bordure érythémateuse vers l'intérieur de la lésion nettement délimitée vers la peau normale ; et de nodules de taille variable.



### Ses signes bactériologiques :

Le mucus nasal, le suc dermique et la biopsie cutanée sont positifs mais les bacilles de Hansen ne se groupent pas en globi.

### Ses signes immunologiques :

La réaction de Mitsuda est négative, ou faiblement positive ; le taux des anticorps spécifiques est plus ou moins élevé.

### Ses signes histopathologiques :

Présence des cellules prévirchowiennes et des cellules épithéloïdes.

Enfin, nous rappelons aussi, puisqu'elle nous servira dans notre exposé, la classification mexicaine qui distingue, dans le cadre de la lèpre lépromateuse deux groupes :

#### 1°) La lèpre lépromateuse figurée

(Médina RAMIREZ)

Cette forme associe au moins deux variétés des lésions suivantes :

- a) des nodules : lépromes tubéreux
- b) des macules infiltrées
- c) des placards infiltrés circonscrits
- d) une infiltration diffuse généralisée des téguments.

#### 2°) La lèpre lépromateuse diffuse pure primitive :

Il existe une infiltration diffuse qui est d'emblée généralisée, ne laissant pas d'espace de peau saine et n'associant pas d'autres variétés de lésions.

Ces classifications obéissent à un souci de simplification, c'est dire qu'elles sont très schématiques, car il existe, un polymorphisme de formes cliniques qu'il est difficile de classer dans tel ou tel type de lèpre, à tel point qu'on peut dire, avec un peu d'exagération, qu'il y a autant de formes de lèpres que de lépreux.

La lèpre quelle que soit sa forme, présente à un moment quelconque de son évolution un certain nombre de complications, dont la plus grande est la réaction lépreuse. Nous nous proposons de rappeler son historique, puis de préciser sa définition.



## II - HISTORIQUE ET DEFINITION DE LA REACTION LEPREUSE

Il nous est difficile de savoir si la réaction lépreuse existait déjà chez les tous premiers lépreux de l'antiquité. Nous le pensons néanmoins, du fait qu'il s'agit d'un phénomène découlant d'une modalité évolutive de la maladie,

Toutefois, lorsqu'on interroge la littérature ce n'est qu'à partir de 1798 qu'apparaissent les premières observations de réactions lépreuses sous la plume de R. WILLIAM, puis ensuite viennent les observations de W. DAEK et D.C. DANIELSON en 1848, LELOIR en 1886, BIDENKAP en 1889, L. BROCK et C. LOOFT en 1895, GLUCK en 1897, L. PHILIPSON en 1899. Mais qu'entendaient ces auteurs par réaction lépreuse ? Pour tous, ce terme englobait toutes les manifestations cliniques aiguës survenant au cours de l'évolution de la lèpre, l'érythème noueux lépreux y occupait une place tout à fait secondaire.

Mais à partir de 1905, l'érythème noueux lépreux baptisé par HALLOPEAU et GRANDCHAMP "toxi-lépride noueuse" commence à devenir une entité distincte des autres manifestations cliniques aiguës de la lèpre. Quelques années plus tard, en 1911, LEBOEUF publie l'observation d'un "pseudo érythème noueux" d'origine lépreuse, et en 1912, MURATA MOSUKE fait de l'érythème noueux lépreux une entité particulière ; c'est lui qui, pour la première fois, emploie le terme "d'érythema nodosum leprosum", et en fait une description précise unique dans son genre. Depuis cette étude les auteurs s'intéressent de plus en plus à l'érythème noueux lépreux, des critiques et des précisions supplémentaires sont ajoutées au tableau décrit par

.../



MURATA (MAURANDO) en 1939, R. G. COCHRANE en 1947, I. W. PEPLER et R. KOOLIJ en 1956).

Sitôt l'érythème noueux lépreux individualisé comme entité à part, différente des autres manifestations aiguës par ses signes cliniques par sa signification et par sa pathogénie, les auteurs se trouvent confrontés à un problème de terminologie ; faut-il ou non grouper sous un même vocable des phénomènes aussi différents ?

Pour certains il convient de conserver le terme de réaction lépreuse à toutes ces manifestations aiguës.

C'est ainsi que, d'abord SOUZA CAMPOS et ROTH de SOUZA en 1954 (290) soutiennent qu'au sens générique du terme, la réaction lépreuse englobe trois phénomènes cliniques :

a) la réaction lépreuse classique qui est similaire à l'érythème noueux lépreux survenant exclusivement au cours de l'évolution de la lèpre lépromateuse.

b) la lèpre tuberculoïde réactionnelle

c) et l'infiltration lépromateuse aiguë, exacerbation des lépromes préexistants ;

Au sixième Congrès International de léprologie tenu à MADRID en 1954 : le comité chargé de l'étude de la réaction lépreuse la classe en deux espèces :

a) l'infiltration lépromateuse aiguë, exacerbation des lépromes préexistants

b) l'érythème noueux lépreux qui survient au cours de l'évolution de la lèpre lépromateuse figurée, et le phénomène de LUCIO qui ne survient qu'au cours de la lèpre lépromateuse diffuse pure primitive (classification mexicaine).

Enfin, en 1963, TOLENTINO (324) distingue encore sept types de réactions lépreuses :



- a) l'érythème noueux lépreux
- b) l'infiltration lépromateuse aiguë
- c) la lèpre tuberculoïde réactionnelle
- d) l'exacerbation aiguë tuberculoïde
- e) la régression tuberculoïde
- f) la borderline réactionnelle
- g) la réactivation tuberculoïde

Mais pour d'autres auteurs, il est illogique de conserver ce terme de réaction lépreuse à des phénomènes aussi différents :

C'est d'abord le huitième Congrès International de léprologie, tenu à RIO JANEIRO en Septembre 1963, qui revient sur la décision prise au 6ème Congrès de MADRID : en effet, le comité de l'étude de la réaction lépreuse, présidé par LATAPI, décide que la seule et la véritable réaction lépreuse est l'érythème noueux lépreux et ses formes cliniques.

Enfin, la table ronde sur la réaction lépreuse, tenue par J. LANGUILLON, A. BASSET, D. TEMIME, I. FAYE, lors des 6e journées Médicales de DAKAR en 1969, a dégagé 3 tendances :

1°) Pour J. LANGUILLON : le terme de réaction lépreuse ne doit être réservé qu'à l'érythème noueux lépreux survenant au cours de l'évolution d'une lèpre lépromateuse.

2°) BROWNE S. quant à lui groupe toutes les manifestations aiguës survenant au cours de toute lèpre sous la dénomination d'états réactionnels de la lèpre.

3°) Mais A. BASSET, I. FAYE se basant sur deux observations d'érythèmes noueux lépreux survenus chez des lépreux tuberculoïdes, étendent le terme de réaction lépreuse à tout érythème noueux lépreux survenant au cours de l'évolution d'une lèpre quelle qu'en soit le type clinique.

C'est cette dernière conception élargie de la réaction lépreuse que nous avons adoptée :

.../



La réaction lépreuse est un syndrome anatomoclinique  
aigü, subaigü ou chronique qui survient à un moment quelcon-  
que de l'évolution d'une forme quelconque de lèpre pauci ou  
pluribacillaire, traitée ou non, elle est caractérisée clini-  
quement par une éruption cutanée à type d'érythème noueux,  
d'érythème polymorphe ou de phénomène de LUCIO, et histolo-  
giquement par une inflammation dermohypodermique dont la lés-  
ion essentielle est une vascularite de type allergique.

Cette définition peut encore se résumer  
 en une équation :

Réaction lépreuse = érythème noueux sur-  
venant au cours de l'évolution de toute lèpre.

Dans notre exposé, nous emploierons indif-  
 féremment l'un ou l'autre de ces termes.

.../



### III - RAPPEL DE L'ERYTHEME NOUEUX EN DERMATOLOGIE

L'érythème noueux en dermatologie est un syndrome anatomoclinique caractérisé par :

a) **ses signes cliniques:**

éruption de nodosités dermo épidermiques de tailles variables contusiformes, érythémateuses, saillantes, douloureuses au palper, de siège ubiquitaire, pouvant s'accompagner de fièvre, d'arthralgies, d'asthénie ; d'anorexie et de troubles digestifs.

b) **ses signes histopathologiques :**

inflammation des vaisseaux surtout du derme et de l'hypoderme associée à un granulome inflammatoire variable, le tout réalisant des lésions de dermohypodermite nodulaire aigüe.

c) **son évolution :** par poussées successives, se terminant la plupart du temps par la guérison sans séquelles.

d) **sa forme clinique :**

l'érythème polyphorme

e) **ses étiologies multiples :**

La tuberculose le plus souvent, mais aussi les streptococcies, toutes les infections aigües et subaigües : septicémie, méningite cérébrospinale, typhoïde, syphilis secondaire et tertiaire. Les maladies virales : grippe, la lymphoréticulose bénigne d'inoculation, maladie de NICOLAS FAVRE, la trypanozoniase, le paludisme, les parasitoses intestinales : ascaridiose surtout, la périartérite noueuse, les colites, les rectocolites hémorragiques, la maladie de SCHAUHANN (syndrome de LOFGREN), les médicaments : les sulfamides, les thiazolés, les iodures et les bromures... (DEGOS) (75).

f) **sa pathogénie discutée :**

la plupart des auteurs retiennent un mécanisme allergique : mettant en jeu une réaction antigène - anticorps.

g) **son diagnostic différentiel :**

.../



- 1 - l'érythème induré de BAZIN
- 2 - l'hypodermite nodulaire subaigüe  
migratrice
- 3 - la panniculite nodulaire récidivante  
fébrile ou maladie de WEBER CHRISTIAN

h) son traitement :

Celui de la maladie causale.



#### IV - ETUDE DE L'ERYTHEME NOUEUX CHEZ LES LEPREUX

Dans ses grandes lignes, la réaction lépreuse est superposable à l'érythème noueux en dermatologie ; elle présente cependant certaines caractéristiques qui lui sont particulières et sur lesquelles nous insisterons au cours de cette étude.

##### A - ETUDE CLINIQUE DE LA REACTION LEPREUSE

Nous allons décrire la forme typique d'intensité moyenne, survenant chez un lépreux lépromateux.

##### 1°) - Circonstances de découverte :

La réaction lépreuse peut être la première manifestation d'une lèpre jusque là méconnue, à tel point qu'il est devenu classique, surtout dans les zones d'endémie lépreuse, devant tout érythème noueux de faire systématiquement des investigations spécifiques pour la recherche de la lèpre.

- Elle peut survenir au cours du traitement d'une lèpre lépromateuse (éventualité la plus fréquente), et semble provoquée par la thérapeutique ou un autre facteur déclenchant.

##### 2°) - Modes de début :

- Il est soit brutal, par une éruption cutanée chez un malade qui jusque là supportait bien son traitement,  
- soit progressif, la réaction est précédée de quelques signes annonciateurs :

Changement de comportement du malade qui se replie sur lui-même, s'isole de son entourage, il devient peu communicatif et maussade.

effondrement de son moral, il est las, découragé

se plaint de courbatures, d'algies diverses, de céphalées, de fièvre, cette période peut durer de quelques heures à quelques jours, puis apparaît l'éruption caractéristique, qui signe la période d'état.



### 3°) - Période d'état :

#### a) Les signes cutanés :

sur un fond d'hypéresthésie cutanée, apparaît soit d'emblée, soit le plus souvent de façon progressive une éruption qui dans sa forme typique, revêt les caractères suivants :

Il s'agit de nouures, de nodosités ou de placards dermoépidermiques très infiltrés, saillants à contours flous ; ce sont des éléments érythémateux, très peu contusiformes, de couleur variant avec la teinte de la peau : nouures carminées, roses, violacées, brillantes.

La palpation, voire le contact des draps ou des habits, réveille une douleur intense qui entraîne une défense du malade ; une palpation douce, prudente, révèle l'infiltration profonde dans le derme, mais les lésions restent mobiles par rapport aux éléments ostéo musculaires sous jacents.

Ces lésions sont souvent symétriques et apparaissent surtout sur les zones de peau apparemment saine, cependant certaines peuvent se superposer sur des lésions lépromateuses préexistantes. Elles siègent en général sur les membres (faces d'extension des bras et des avant bras, faces antéro-internes des cuisses), et sur le visage : joues, menton, paupières pavillons d'oreilles. Mais les lésions peuvent aussi s'étendre sur les épaules, la poitrine, l'abdomen et le dos, tout en respectant le cuir chevelu, les paumes des mains, les régions pré-tibiales et les plantes des pieds.

Leur taille est variable : de quelques millimètres à quelques centimètres pour les nouures, les placards peuvent être petits ou très étendus et occuper presque toute une face de membre.

Le nombre de lésions est aussi variable, rares ou multiples selon l'intensité de la réaction.

.../



Les signes généraux :

Ils ne manquent presque jamais.

La fièvre peut être discrète  $37^{\circ}8$ , mais elle peut aussi être très élevée et atteindre  $40^{\circ}$ - $41^{\circ}$  ; elle peut revêtir tous les types : pseudo-grippal, pseudo-paluste, pseudo-typhique... mais classiquement on note des rémissions matinales d'un degré, en rapport avec les variations nyctémérales de la congestion des nodosités. Cette fièvre quand elle atteint des chiffres élevés s'accompagne de sueur et de frissons.

Par ailleurs le malade est asthénique et anorexique, il présente des céphalées qui peuvent être très intenses et diffuses.

La tension artérielle est le plus souvent normale ou très peu abaissée, le pouls est accéléré en rapport avec la température.

Une décoloration des muqueuses peut témoigner d'une anémie ; un oedème des mains et des pieds peut parfois se rencontrer. Mais l'élément le plus souvent rencontré est l'effondrement du moral du malade.

c) Les signes accompagnateurs :

Les névrites accompagnent assez souvent l'érythème noueux lépreux, FUJITA les a rencontré dans 34,2 % des cas, HARTER 21,6 % il s'agit le plus souvent de névrite du cubital, du médian et du sciatique poplitée externe, ces névrites accentuent les paralysies, l'anesthésie et les amyotrophies.

Les arthralgies peuvent précéder l'éruption, on note une atteinte des grosses articulations pouvant d'ailleurs se compliquer, d'épanchements qui se résorbent par la suite sans séquelles HARTER et FUJITA considèrent que cette atteinte articulaire se rencontre dans 15 à 31 % des cas.

Quant à l'atteinte ganglionnaire, elle est relativement moins fréquente, 4,6 % des cas pour K. FUJITA, 7,5 % pour HARTER. Les ganglions peuvent être d'allure normale, isolés, de consistance ferme, petits, mobiles sous la peau

.../



et sur les plans profonds ; par contre il peut s'agir de véritables adenites. Dans quelques cas les ganglions sont atteints par un véritable processus réactionnel : ils sont inflammatoires, hypertrophiés, douloureux, mais cette inflammation n'aboutit pas à la suppuration. Ces adénopathies peuvent être généralisées ou localisées à une seule région.

Les atteintes oculaires ; iritis, irido cyclite, uvéite peuvent être rencontrés.

La rhinite : rhinorrhée avec nasonnement se rencontrent très fréquemment.

Par ailleurs, on peut noter de façon assez exceptionnelle, une hépatosplénomégalie, une parotidite, des troubles gastro intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées, ainsi que des douleurs musculotendineuses ; l'orchite est rare.

## B - ETUDE PARACLINIQUE

Les investigations paracliniques au cours de la réaction lépreuse visent à atteindre 2 objectifs :

a) confirmer le diagnostic d'érythème noueux lépreux par l'examen anatomopathologique d'une lésion cutanée (nouure ou placard).

b) juger du retentissement de la réaction, sur l'organisme en général, sur certains appareils comme le rein en particulier, enfin sur l'évolution de la lèpre : d'où la nécessité de faire pour chaque malade un bilan paraclinique général.

### 1°) Etude anatomopathologique

L'étude microscopique d'un prélèvement biopsique de nouure, révèle un certain nombre de lésions histologiques (essentiellement une vascularite de type allergique) au niveau de l'hypoderme surtout et du derme parfois.

.../



a) L'épiderme revêt, dans la forme prise comme type de description, un aspect sensiblement normal.

b) Au niveau du derme, on note un très important oedème avec ectasie capillaire ; par endroit il existe, un granulome inflammatoire riche en neutrophiles et éosinophiles, des infiltrats à cellules de Virchow renfermant des bacilles de Hansen granuleux, ces cellules de Virchow ainsi que les bacilles de Hansen sont parfois absents.

c) Au niveau de l'hypoderme, on rencontre les lésions les plus caractéristiques :

Sur un fond oedémateux et inflammatoire on note une atteinte des petits vaisseaux veineux surtout ou artériels, il s'agit d'une vascularite de type allergique avec dégénérescence des parois vasculaires et foyers de nécrose périvasculaire. Par ailleurs, il existe un granulome inflammatoire se composant à la phase aigue de neutrophiles, d'éosinophiles et d'un certain nombre de mastocytes ; et à la phase chronique ces éléments sont remplacés par des lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes et forment des aires de granulation avec fibrose et épaissement du tissu conjonctif périlobulaire entourant les lobules graisseux.

Le pannicule adipeux est souvent le siège d'une panniculite aigüe : foyers limités de polynucléaires, formant parfois de véritables microabcès : cette lésion a été décrite par PEPPLER sous le terme de panniculite nodulaire lépreuse.

Les bacilles de Hansen peuvent être nombreux, en globi éclatés, rares, granuleux ou même absents.

d) L'étude histologique de certains ganglions atteints par le processus réactionnel montre le même type de lésions.

## 2°) Signes biologiques :

a) le sang :



La numération formule sanguine révèle de façon inconstante une anémie hypochrome d'intensité variable ; il existe presque toujours une hyperleucocytose variant entre 10.000 à 30.000 éléments, la formule leucocytaire montre une polynucléose neutrophile et une éosinophilie assez fréquente, dont on ignore la signification.

La vitesse de sédimentation est classiquement accélérée, mais chez les africains cette perturbation ne revêt pas une grande importance étant donnée l'existence de nombreuses parasitoses et d'infections associées.

Le taux de C. réactive protein est très élevé ; pour LANGUILLON et E. MONTESTRUC la recherche de la C.R.P. dans le sérum a un intérêt triple :

- prévoir l'éventualité d'une réaction lépreuse chez le malade chaque fois que le taux commence à s'élever.
- suivre l'évolution de la réaction lépreuse, une augmentation du taux de C.R.P. signifie aggravation de la réaction tandis qu'une diminution du taux de C.R.P. préjuge d'une amélioration.
- enfin, affirmer la guérison du malade chaque fois que le taux de C.R.P. devient négatif.

L'électrophorèse des protides montre une élévation nette des globulines.

L'azotémie est normale en cas de réaction non compliquée de néphrite.

La glycémie dans un certain nombre de cas est modérément élevée, mais ne s'accompagne pas de glycosurie, cette modifi-



cation du métabolisme des hydrates de carbone traduirait pour certains auteurs un dysfonctionnement hépatique.

Les perturbations des autres tests biologiques : uricémie, fibrinémie, ainsi que le test de WAALER ROSE revêtent une importance moindre.

b) Les urines :

Certaines perturbations sont inconstamment rencontrées.  
petite albuminurie transitoire  
présence de sels et pigments biliaires,  
témoin du dysfonctionnement hépatique.

3°) Signes bactériologiques

L'examen bactériologique des lames, du mucus nasal et suc dermique, donne des résultats variables selon le stade évolutif et la forme de lèpre, on peut donc avoir pas, peu ou beaucoup de bacilles de Hansen, mais très souvent ces bacilles sont granuleux et en voie de dégénérescence.

4°) Signes immunologiques

La réaction de MEDINA RAMIREZ est négative ou positive.

Quant à celle de MITSUDA, elle est négative dans la réaction lépreuse prise comme type de description mais cette réaction peut être douteuse ou positive si la réaction lépreuse survient sur une lèpre paucibacillaire : cette éventualité existe, quoique rare.

Enfin le dosage des anticorps, au cours de l'érythème noueux lépreux par la réaction de MIDDLEBROCK DUBOS et les réactions d'immunofluorescence faites avec un antigène de Stéfansky (MERKLEN et COTTENOT), montrent des taux très élevés d'anticorps.

C - EVOLUTION

1°) de l'éruption cutanée

Dans la forme la plus courante l'éruption évolue normalement de façon favorable : la nouure ou le placard se désinfiltrent de façon progressive, la couleur devient vio-



lacée, la lésion s'affaïsse, tend à devenir plane, s'entoure d'une fine auréole de desquamation avant de disparaître, en laissant à sa place une macule violacée, qui disparaîtra plus tardivement sans laisser de séquelles. Parfois, alors que certaines nouures disparaissent, d'autres réapparaissent : on observe ainsi un aspect multicolore caractéristique, pathognomonique de l'érythème noueux lépreux. Mais cet aspect est difficile à mettre en évidence sur la peau noire.

Dans certains cas, l'éruption persiste, sans aucune tendance à la disparition, malgré l'amendement des signes généraux, et évolue ainsi vers l'érythème noueux chronique.

Dans d'autres cas, l'évolution est défavorable, l'éruption se vésicularise, devient purulente ou évolue par nécrose vers la forme escharotique que nous décrirons dans les formes cliniques.

#### 2°) Des signes généraux :

Les signes généraux commencent à s'atténuer dès le début de la désinfiltration, la température s'abaisse soit progressivement, soit assez souvent en lysis, l'hyperesthésie cutanée s'estompe peu à peu, les arthralgies disparaissent assez rapidement mais les névralgies sont longues à disparaître ; le malade reprend progressivement goût à la vie ; il devient souriant, communicatif, son moral s'améliore rapidement.

Cette évolution dure spontanément de trois semaines à un mois. Un traitement efficace permet d'en raccourcir la durée, et d'éviter certaines complications.

#### 3°) Des crises :

La crise peut être unique si une thérapeutique adéquate a été instituée, mais très souvent, soit spontanément soit parce que le malade a été mal traité ou insuffisamment traité, les crises se succèdent à une fréquence de plus en plus grande et réalise parfois un véritable état de mal réactionnel.

#### 4°) Evolution compliquée :

a) soit complications locales :

ulcérations au niveau des nouures et des placards (voir description de la forme escharotique)

.../



b) soit complications générales :  
Anémie, dénutrition, cachexie, mort.

c) soit complications rénales :

Ces complications se rencontrent le plus souvent chez le malade faisant des érythèmes noueux itératifs. Il s'agit de glomérulonéphrite et d'amylose rénale ; pour ROLLIER M. et ROLLIER R. l'évolution vers l'amylose se rencontre dans 40 % des cas.

#### D - PRONOSTIC

1°) De la réaction lépreuse :

Dans la forme d'intensité moyenne à crise unique, le pronostic est bon, il y a guérison sans séquelles, sans complications et le pronostic vital n'est pas en jeu.

Mais si les poussées sont répétées ou subintrantes, le pronostic vital est défavorable car l'évolution se fait vers la mort par cachexie ou par amylose.

2°) De la maladie lépreuse

La survenue d'un érythème noueux lépreux au cours de l'évolution d'une lèpre est-elle de bon ou de mauvais pronostic ?

Pour certains auteurs, qui sont allés jusqu'à provoquer l'apparition de l'érythème noueux chez les lépreux, la survenue de celui-ci est un élément de bon pronostic pour l'évolution de la maladie parce que la réaction lépreuse, en lésant la cellule de Virchow, nuit indirectement au bacille : FERNANDEZ en 1936, ZOCCHIO en 1940 et d'autres auteurs ont montré qu'à la réaction lépreuse s'associe souvent une dégénérescence et une souffrance bacillaire. D'ailleurs certains épisodes réactionnels sont parfois suivis d'une amélioration des lésions cutanées et de l'indice bactériologique.

Mais la plupart des auteurs, (BASSET, FAYE, LANGUILLON) dont nous partageons l'avis pensent que la survenue d'un érythème noueux chez un lépreux est un élément de très mauvais



pronostic pour les raisons suivantes :

- les crises ont une grande tendance à se répéter chez un même malade ce qui entraîne des complications générales et rénales.

- ces crises, le plus souvent, obligent le médecin à interrompre le traitement spécifique.

## E - LES FORMES CLINIQUES

Elles sont multiples et variées, nous nous contenterons d'insister sur quelques unes.

### 1°) Les formes symptomatiques

a) La forme à type d'érythème polymorphe encore appelé "erythema multiformum leprosum" : on note des éléments papuleux, érythémateux, associés à des nouures légèrement déprimées en leur centre, ces éléments prennent une teinte bistrée et affectent une disposition caractéristique en cocarde.

L'étude histopathologique de ces éléments montre des lésions identiques à celles de l'érythème noueux typique.

b) les formes sans éruption cutanée :

Leur identité avec la réaction lépreuse est difficile à mettre en évidence LANGUILLON les appelle les équivalents réactionnels. Il peut s'agir, d'arthralgies des petites articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes qui, lorsqu'elles durent longtemps aboutissent à une sclérodémie au niveau de la main avec raideurs articulaires et déformation des doigts (LANGUILLON), d'orchite, d'iridocyclite et surtout de névrite réactionnelle qui aboutit à la dégénérescence du nerf si un traitement n'est pas rapidement institué.

.../



## 2°) Formes évolutives :

a) la forme escharotique ou érythème noueux nécrotique : elle représente un stade évolutif grave de l'érythème noueux simple : son début est identique à celui de l'érythème noueux simple, mais après un certain temps d'évolution, allant de quelques heures à quelques jours, les nouures et les placards au lieu de se désinfiltrer, s'infiltrant davantage ; à leur surface apparaissent des bulles remplies de liquide citrin, ces bulles confluent parfois en larges nappes de décollement ; une coloration violacée ou ardoisée apparaît sous ces bulles, après un jour d'évolution environ ; cette zone violacée est irrégulière mais nettement délimitée ; dans un second temps après 2 ou 3 jours d'évolution la zone noircie, se nécrose, devient escharotique et tombe, laissant à découvert une ulcération profonde à bords nets, taillés à pic, pouvant atteindre la graisse hypodermique, les aponévroses, voire les tendons. Cette ulcération persiste un certain temps avant de guérir en laissant une cicatrice fibreuse, chéloïdienne. Dans cette forme le siège des lésions est le même que dans l'érythème noueux lépreux simple. Mais les signes généraux peuvent y atteindre une intensité considérable : anémie importante, déshydratation, cachexie et hypotension artérielle sont fréquemment retrouvées.

Du point de vue paraclinique, on note les mêmes perturbations biologiques. L'histopathologie de cette forme peut se résumer de la façon suivante :

.../



Au niveau de l'épiderme :

Oedème très important avec rupture des ponts intercellulaires

Au niveau du derme :

En superficie on note des petits infiltrats à cellules de Virchow, un oedème très important avec des capillaires ectasiés aux parois soufflées par l'oedème.

En profondeur : larges infiltrats de même constitution.

Au niveau de l'hypoderme :

Nombreux infiltrats formés de cellules de Virchow, de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles. Les vaisseaux sont infiltrés d'oedème et par endroit les parois sont nécrosées : on note par ailleurs de nombreuses thromboses vasculaires. Il s'agit d'une panvascularite veineuse de préférence.

Du point de vue évolutif, et pronostic :

L'évolution sans traitement peut se faire vers la mort par dénutrition, collapsus, cachexie, épuisement. Si la réanimation et le traitement ont été bien menés, l'évolution se fait vers la guérison.

b) Il existe d'autres formes évolutives :

forme purulente : le liquide des bulles devient franchement purulent, elles se rompent et laissent sourdre un pus aseptique qui se surinfecte par la suite.

La forme chronique, sans signes généraux où les nouures deviennent dures fibrosées, se rencontre assez souvent.

### 3°) Formes cliniques selon le type de lèpre

D'après notre définition, nous admettons que la réaction lépreuse peut survenir aussi bien dans les formes pauci ou abacillaires (lèpre Borderline, tuberculoïde) que dans les



formes pluribacillaires. Mais c'est cette dernière forme que nous avons prise comme type de description car elle est de loin la plus fréquente. Il convient de décrire également le "phénomène de LUCIO" qui survient au cours de la lèpre lépromateuse (MEDINA RAMIREZ). Très longtemps il a été considéré comme survenant exclusivement au cours de la lèpre lépromateuse diffuse pure primitive, mais plusieurs auteurs l'ont décrit dans la lèpre lépromateuse figurée (BASSET signale un cas de phénomène de LUCIO survenu au cours d'une corticothérapie au long cours chez un lépreux méconnu). Ce phénomène peut se résumer de la façon suivante :

apparition sur un fond d'infiltration élastique, diffuse et généralisée de macules roses vineuses, peu douloureuse à la pression, à contours géographiques ; ces macules s'entourent d'une auréole érythémateuse diffuse ; après un certain temps d'évolution la macule devient noire et est décollée par de la sérosité formant ainsi une bulle, puis une croûte qui tombe en laissant une ulcération superficielle à bordures fines et irrégulières qui va se cicatriser sur un mode atrophique ; classiquement ces macules siègent sur les membres et respectent le visage et le tronc. Ce phénomène de LUCIO s'accompagne d'une altération importante de l'état général qui évolue le plus souvent, par cachexie, vers la mort.

- la lésion histologique essentielle est une vascularite artérielle prédominant sur les vaisseaux superficiels.

- Les perturbations biologiques sont les mêmes que celles observées au cours d'un érythème noueux lépreux grave.

.../



Nous allons à présent rapporter les observations d'érythème noueux lépreux chez les lépreux tuberculoïdes, qui nous ont fait adopter la définition élargie de la réaction lépreuse ;

le diagnostic étiologique de ces érythèmes noueux est très difficile car le plus souvent on ne retrouve pas de bacilles de Hansen dans les biopsies de nouures et c'est parfois la biopsie nerveuse qui permet de poser le diagnostic :

Observation : M.O., OX, 30 ans,

femme, OUOLOFF.

Hospitalisée le 8 juillet 1964 pour :

- algies généralisées
- fièvre
- éruption noueuse.

Histoire de la maladie :

Il y a environ un an, la malade a présenté un tableau d'érythème noueux avec fièvre, épigastralgies, vomissements, arthralgies : la malade a été soignée à titre externe au service des maladies infectieuses ; son état s'améliora mais quelques mois plus tard, il y eut récurrence, et elle fut hospitalisée pendant environ 3 semaines dans le service de médecine générale.

Enfin, pour la troisième fois la malade présente un tableau identique et cette fois elle vient consulter en dermatologie : l'examen clinique à l'entrée montre :

Examen général :

La malade présente un faciès infectieux,

.../



la température est à 39° 5, le pouls à 120 pulsations par minute, la tension artérielle : 9/6.

Examen dermatologique :

Nodosités dermo hypodermiques, saillantes, douloureuses et dures, certaines sont ulcérées en surface, elles siègent sur les membres, le dos, en plus il existe une infiltration diffuse des membres. Par ailleurs, la malade ne présente pas d'autres lésions cutanées : pas de léprides, ni lépromes :

Diagnostic à l'entrée :

- érythème noueux d'étiologie inconnue ?
- ou périartérite noueuse ?

Examens paracliniques :

L'examen bactériologique d'un frottis de pustule coloré au gram est négatif ;

L'hémoculture est négative ;

Frottis de peau : coloration au Gram : Cocci gram +

- coloration au Ziehl : absence de bacilles acide alcool résistants

La culture du pus est négative

La biopsie d'un nodule montre : "sous un épiderme par plages hypertrophiées avec hyperkératose orthokératose et exocytose se voit un derme, siège de phénomènes inflammatoires aigus avec infiltrat polynucléé et thromboses artérielles. Deux artérioles profondes étant très électivement touchées, on pourrait penser à une périartérite noueuse, mais

.../



les images histologiques sont si voisines de celles des réactions léprotiques qu'il est bien difficile de trancher. Toutefois pas de bacilles acido-alcoolorésistants.

La malade est traitée à l'anthiomaline, l'érythème nouveau régresse ; entre temps la biopsie de nerf met en évidence

des bacilles de Hansen ce qui nous permet de poser le diagnostic de lèpre tuberculoïde, présentant un érythème nouveau lépreux.

BASSET (8,9) a publié un cas analogue : cette forme d'érythème nouveau s'est présentée sous le masque d'une périartérite noueuse périphérique chez un jeune étudiant atteint de lèpre tuberculoïde depuis 6 ans.

- l'histologie des lésions a montré une périvascularite allergique.

Enfin, les observations, d'érythème nouveau lépreux survenant chez des lépreux blanchis, mis en observation et présentant peu ou pas de bacilles de Hansen dans le mucus nasal, le suc dermique et la biopsie cutanée sont assez nombreuses :

BASSET (8,9) en a publié un cas chez un forestier blanchi depuis quelques années et mis en observation sans traitement : ce malade a présenté à la suite d'une cure chirurgicale d'hémorroïdes une éruption noueuse dont la biopsie a révélé une vascularite de type allergique avec infiltrat histiocytaire.

GATE aux journées Franco-Britanniques de NANTES en 1968 a publié des allergides nodulaires chez de vieux lépromateux traités, présentant de très rares bacilles sur les coupes histologiques.



Enfin, nous exposerons dans les observations de malades traités au B 663, quelques cas d'érythème noueux lépreux survenus chez des malades lépromateux, devenus abacillaires (Biopsie, mucus nasal, suc dermique; absence de bacille de Hansen).

#### F - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

De par notre définition, nous avons éliminé les phénomènes suivants, qui sont improprement appelés par certains auteurs "réaction lépreuse" il s'agit :

1°) de l'infiltration lépromateuse aigüe ou fièvre lépreuse de JANSELME : exacerbation des lésions lépromateuses préexistantes, accompagnée de fièvre et d'arthralgies. Il s'agit d'une aggravation de la lèpre lépromateuse, elle est donc de signification péjorative.

2°) de l'exacerbation aigüe tuberculoïde : infiltration érythémateuse des bords des lésions tuberculoïdes préexistantes ; ces bords sont saillants et la lésion prend parfois un aspect en cocarde ; ce phénomène représente une bonne évolution de la maladie.

3°) de la lèpre tuberculoïde réactionnelle : véritable mutation d'une lèpre indéterminée ou tuberculoïde vers le type Borderline ou paralépromateuse ; cette mutation s'accompagne de signes généraux : fièvre ostéoarthralgies et revêt une signification péjorative pour l'évolution ultérieure de la maladie.

4°) de la régression tuberculoïde ou pseudo exacerbation réactionnelle, elle survient chez un lépromateux dans la période de régression de la maladie, elle se caractérise



par une éruption cutanée érythémateuse d'aspect érysipélateux accompagnée de fièvre, de frissons et de névrites.

5°) Par ailleurs le diagnostic de l'érythème noueux peut se poser mais assez rarement, car le contexte étiologique est différent, avec les dermohypodermites nodulaires en plaques que nous nous contenterons de citer : l'érythème induré de BAZIN, l'hypodermite nodulaire subaigue migratrice de VILANOVA, la maladie de WEBER Christian.

#### G - ETIOLOGIE :

L'approche étiologique de l'érythème noueux léséux nécessite l'étude de la réactivité du malade d'une part et celle des facteurs déclenchants d'autre part.

##### 1°) Réactivité du malade :

a) - l'âge : il ne semble pas intervenir.

b) - le sexe : pour certains auteurs (SAN SARRICQ, LANGUILLON), les réactions lépreuses sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme ; mais elles sont souvent plus intenses chez cette dernière où elles sont la plupart du temps escharotiques.

c) - les facteurs hormonaux : la puberté, la grossesse, la ménopause, l'andropause, les menstrues favorisent la survenue de l'érythème noueux léséux.

d) - les facteurs d'environnement ; le facteur climatique, pour STEIN, les érythèmes noueux léséux sont plus fréquents en période de froid que de chaleur ; il semble cependant que la survenue des réactions lépreuses est surtout en



rapport avec les variations de la température, de la pression barométrique et du degré hygrométrique de l'air.

e) - enfin et surtout : les facteurs génétiques : Tous les lépreux ne font pas de réactions lépreuses. Certaines constatations ont fait penser à l'existence d'un terrain allergique génétique ; on a retrouvé des érythèmes nouveaux superposables en tous points, aux mêmes dates, avec le même traitement, chez des jumeaux univitellins, et chez des malades biotypologiquement semblables de même fratrie.

Par ailleurs, il n'est pas impossible que certaines tares, certains déficits enzymatiques (par exemple le déficit en G.6. P.D.- recherches actuellement en cours), favorisent la survenue de l'érythème nouveau lépreux.

## 2°) les facteurs déclenchants :

Ils occupent une place importante dans l'étude de la réaction lépreuse, il faut savoir les rechercher par un interrogatoire minutieux ; ils sont souvent retrouvés mais pas toujours ; ils sont nombreux et complexes, parfois on en retrouve plusieurs à l'origine d'une réaction, ce sont :

a) Les facteurs émotionnels : les émotions fortes : deuil dans la famille, mariage.

b) Les facteurs psychologiques : changement de milieu : un malade après une assez longue durée d'hospitalisation peut extérioriser son érythème nouveau lorsqu'il réintègre son milieu familial.

c) Les affections intercurrentes : paludisme, grippe, ou toute maladie infectieuse ou parasitaire, intervention chirurgicale.



d) Les facteurs alimentaires : Pour ROLLIER, c'est surtout la sous-alimentation et la malnutrition qui interviennent ; mais aussi les excès d'après M UIR ; bref tout déséquilibre alimentaire.

e) Les vaccinations : Toute vaccination peut déclencher chez un lépreux une réaction, mais ont été les plus incriminées ; la vaccination antivaricelleuse et le B.C.G.

f) Enfin et surtout : les médicaments spécifiques. Ce facteur est celui qui a été le plus mis en cause ; certains auteurs ont ainsi classé les drogues spécifiques selon leur pouvoir réactogène.

- Les sulfones (D.D.S. surtout) seraient les plus réactogènes ; ensuite viennent les sulfamides retardés (sultirène, fanasil) et enfin le C I B A 1906 ; il semble cependant que la drogue n'intervient pas de par sa composition chimique : c'est surtout le surdosage qui déclenche la réaction lépreuse ; cette réaction disparaît parfois avec la suppression de la drogue et récidive toujours si on reprend le traitement aux mêmes doses. Mais pour BASSET, tous les médicaments quels qu'ils soient, prédisposent à l'érythème noueux lorsqu'ils sont employés en traitement prolongé.

- En fait c'est l'association : prédisposition génétique et médicaments spécifiques qui est essentielle. Les autres facteurs sont plus ou moins accessoires.



Comment ces facteurs différents interviennent-ils dans la genèse de la réaction lépreuse ? Nous le verrons en étudiant la pathogénie de la réaction lépreuse.

#### H) - PATHOGENIE

Le dénominateur commun, histopathologique de toutes les formes cliniques des érythèmes noueux lépreux est qu'elles comportent toutes une composante allergique vasculaire (BASSET).

La commission sur la réaction lépreuse présidée par F. LATAPI au VIIe congrès de léprologie de RIO JANEIRO en 1963 et de nombreux auteurs reconnaissent que la réaction lépreuse résulte d'un déséquilibre antigène anticorps chez des lépreux présentant un terrain spécial.

Enfin TURK, plus récemment, a effectué une synthèse des divers mécanismes immunologiques intervenant dans la lèpre en général et dans la réaction lépreuse en particulier : il a abouti à la conclusion qu'il s'agit d'un double mécanisme allergique et bactérien.

Nous allons rappeler les preuves irréfutables de ce mécanisme, puis voir comment les différentes hypothèses pathogéniques, à première vue différentes, aboutissent toutes à ce mécanisme allergique.

- La notion de terrain spécial allergique est admise par tous les auteurs.

- La réaction de MEDDLEBROOCK DUBOS et les réactions d'immunofluorescences faites avec un antigène de STEFANSKY (MERKLEN et COTTENOT) ont révélé des taux d'anticorps élevés,



dans le sérum des malades en réaction.

-- Par ailleurs WAGER - BONOMO 1967, AZEVEDO et MELO 1966 ont montré que pendant la réaction lépreuse il y a une diminution du complément, preuve indirecte d'une réaction antigène anticorps.

Donc à l'état normal chez le lépreux il y a un équilibre entre l'Ag (BH ou produit de destruction du BH) et les anticorps.



Pour peu que survienne une rupture de cet équilibre (antigènes ou anticorps anormalement augmentés ou diminués), il y a une précipitation intravasculaire (phénomène d'ARTHUS), qui déclenche la réaction.

Tous les facteurs déclenchants aussi différents soient-ils interviennent soit sur l'augmentation des antigènes, soit sur celle des anticorps, et que ce soit la théorie septicémique soutenue par ORBANEJA et PEREZ, la théorie d'hypocorticisme, émise par MUIR, ou alors, la théorie immunologique (qui allie le plus de suffrage) ou enfin, la théorie d'auto anticorps (BASSET, LANGUILLON, TURK), le phénomène essentiel est une réaction antigène-anticorps.

1°) La théorie septicémique : c'est la pullulation des BH qui détermine la réaction lépreuse : il y a donc une augmentation des antigènes, l'équilibre est rompue et il y a précipitation :

BH //

↓ //

AG

←----- //

-----→ AC

précipitation ===== réaction lépreuse



## 2°) La théorie d'hypocorticisme :

MUIR fait un parallèle entre la réaction lépreuse et le "syndrome général d'adaptation" de SELYE : le stress = facteur déclenchant ; à l'état normal, les produits de désintégration des BH sont neutralisés par les glucocorticoïdes, survienne un stress et la cortico surénale déjà insuffisante en latence chez le lépreux (LANGUILLON) est sollicitée, par un mécanisme de défense, pour aller lutter contre le stress ; il s'ensuit un hypocorticisme effectif retrouvé par LANGUILLON à l'Institut MARCHOUX : les glucocorticoïdes n'arrivent plus à neutraliser les produits de destruction du bacille, il s'ensuit une augmentation des antigènes :

### A l'état normal :

glucocorticoïdes  $\leftarrow \text{---} \rightarrow$  AG  $\leftarrow \text{-----} \rightarrow$  AC

### En cas de stress :

glucocorticoïdes  $\leftarrow \text{---} // \text{---} \rightarrow$  AG  $\leftarrow \text{-----} // \text{-----} \rightarrow$  AC

précipitation  $\Rightarrow$  réaction  
lépreuse

↑  
Stress = facteur déclenchant

Ce dernier mécanisme se comprend mieux quand on sait que les émotions, une intervention chirurgicale, entraînent chez un organisme déjà affaibli par la lèpre, un hypocorticisme.

Quant à la théorie des auto-anticorps, elle ne fait plus intervenir de facteur déclenchant, mais le mécanisme reste une réaction antigène-anticorps : SILVA en 1959 trouve une analogie entre la réaction lépreuse et les collagénoses et pense le premier à une maladie autoentretenu. Plus récem-



ment BASSET, à propos des formes cliniques des réactions lépreuses différentes de la forme typique qui survient chez le lépromateux, pense qu'il existerait des auto-anticorps antivasculaires qui seraient à l'origine de ces réactions lépreuses.

En résumé, la pathogénie de la réaction lépreuse, à l'heure actuelle résulte d'un double mécanisme allergique et bactérien, c'est ce qui explique les difficultés du traitement des réactions lépreuses.

.../



V - RAPPEL SCHEMATIQUE DES PRINCIPALES THERAPEUTIQUES  
UTILISEES DANS LA REACTION LEPREUSE

Avant d'exposer très brièvement les avantages et les inconvénients des principales thérapeutiques utilisées dans la réaction lépreuse, rappelons tout d'abord la classification des réactions lépreuses : WATERS classe les réactions lépreuses selon leur gravité, et l'intensité de l'atteinte est matérialisée par des croix :

a) - Réaction + = légère réaction, l'état général est conservé, cette forme guérit spontanément ou répond à n'importe quel traitement.

b) - Réaction ++ : il s'agit d'une réaction modérée, elle dure assez longtemps, l'état général est modérément atteint cette réaction est encore sensible aux traitements standards, mais est très facilement supprimée avec de petites doses de corticoïdes.

c) - Réaction +++ : il s'agit d'une réaction sévère qui dure longtemps, altère considérablement l'état général, est sensible aux traitements standards, et nécessite des doses assez élevées de corticoïdes.

d) - Réaction ++++ : il s'agit d'une réaction très sévère nécrotique, très difficile à faire disparaître même avec de fortes doses de corticoïdes.

Il est très difficile de juger de l'efficacité d'un traitement dans la réaction lépreuse et cela pour plusieurs raisons :

1°) L'évolution de l'érythème noueux lépreux varie d'un malade à un autre, le facteur terrain intervient beaucoup,

.../



la rupture de l'équilibre antigène-anticorps n'a pas les mêmes effets chez tous les individus et le rétablissement de cet équilibre dépend des possibilités de résistance et de défense de chaque organisme.

2°) Chez un même malade, deux poussées réactionnelles successives peuvent être d'intensité différente, si bien qu'il est mal aisé de comparer deux médications différentes, employées successivement

3°) Les réactions de faible intensité ont une tendance spontanée à guérir, il faut donc être prudent avant de mettre cette amélioration sur le compte d'un traitement éventuel.

Le médicament idéal de la réaction lépreuse devrait répondre aux impératifs suivants :

a) - absence totale de toxicité : le médicament en question ne doit pas présenter d'inconvénients majeurs.

b) cette drogue doit transformer, en la raccourcissant, l'évolution des réactions graves du type +++ ou +++, car ces réactions sont de très mauvais pronostic.

c) ce médicament doit prévenir la survenue d'autres érythèmes nouveaux lépreux.

d) il doit permettre la poursuite de la thérapeutique spécifique.

e) il doit être facile à manier

f) son prix de revient doit être le plus abordable possible.

En se basant sur la classification précitée, nous insisterons très peu sur le traitement de la réaction à une croix : en effet cette réaction guérit spontanément et toute drogue,



en le comprend, peut très facilement en venir à bout : d'où la multitude de drogues qu'on rencontre dans l'arsenal thérapeutique des érythèmes noueux lépreux. Nous allons les passer en revue, en insistant sur celles qui nous semblent dignes d'intérêt.

- 1°) - Les colorants : bleu de méthylène surtout.
- 2°) - Les antipyrétiques, l'aspirine et les dérivés de la pyrazolone : pyramidon, phénylbutazone.
- 3°) - Les gamma-globulines
- 4°) - Les vitamines : A, D, E, K, C, B1.
- 5°) - La chlorpromazine.
- 6°) - Le traitement biologique :

Les transfusions : (CONTRERAS, TORELLA GIL.). L'érythème noueux lépreux s'accompagne parfois d'une anémie, qui diminue la résistance de l'organisme. Les transfusions sont indiquées chez ces malades anémiés cachectiques hypoprotéïnémiques. On emploie : selon les cas :

- Transfusion de sang isogroupe
- plasma hétérologue
- plasma homologue, polyvirylpyrrolique.

- 7°) - Autres traitements biologiques :

La sérothérapie, vaccinothérapie. Certains auteurs ont utilisé le B C G dans un but de désensibilisation.

8°) - L'antibiothérapie. On se sert le plus souvent des antituberculeux : l'I.N.H., la streptomycine, le P.A.S. en perfusion.



9°) Les sels d'antimoine : surtout l'anthiomaline.

Elle constitue encore une des thérapeutiques les plus usuelles de la réaction lépreuse du type modérée ++. Pour ROLLIER R. et ROLLIER M. l'anthiomaline agit dans 25 % des cas. Ce produit n'a aucune action sur les réactions à 3 ou 4 croix, par ailleurs il présente quelques inconvénients :

- sa toxicité rénale est bien connue,
- il provoque une douleur importante au niveau du point d'injection, entraînant parfois l'arrêt du traitement.

j) - La thalidomide :

Elle a été employée comme traitement de la réaction lépreuse pour la première fois par SHESKIN. Cet auteur a constaté un effet spectaculaire sur les divers symptômes de la réaction avec la dose orale de 100 mg x 3/jour.

En 1966 SHESKIN et CONVIT obtiennent 91 % de bons résultats sur 85 patients. D'autres auteurs comme TERENCEIO de Las Aguas et Félix CONTRERAS, CAZORT et Ye KIM SONG, TARABINI, DEGOS, LORTAT Jacob, ont rapporté de bons résultats.

Enfin plus récemment, LANGUILLON en se basant sur 71 cas de réactions lépreuses aboutit à la conclusion que la thalidomide présente une activité spectaculaire sur la réaction lépreuse.

Mais cette thalidomide présente des inconvénients majeurs :

- utilisée chez la femme elle provoque des phocomélies, chez les enfants des parturientes, d'où son interdiction dans la plupart des pays.

La prudence veut donc qu'on ne mette pas cette drogue à la

.../



portée de tout le monde. Ainsi, malgré son efficacité, la thalidomide ne peut pas résoudre le problème de la thérapeutique de la réaction lépreuse.

#### k) - Les immunodépresseurs

Certains auteurs les ont utilisés dans le traitement des réactions lépreuses itératives ; ils donnent des résultats assez satisfaisants, mais le traitement doit être poursuivi longtemps, et nécessite, une surveillance stricte et régulière de la formule sanguine, l'emploi des leucoprotecteurs, et la cure des troubles digestifs consécutifs. Cette thérapeutique aussi présente un inconvénient majeur ; car utilisée chez des malades dont le système immunitaire est le plus souvent spontanément déprimé.

#### l) - L'hormonothérapie - la corticothérapie

Tout léprologue a été, à un moment donné de sa carrière, confronté avec une réaction lépreuse du type 4 croix, où la vie du malade est vraiment en jeu, à ce moment là le problème de la corticothérapie dans le traitement de la réaction lépreuse se pose avec une acuité particulière ; en interrogeant la littérature, nous voyons d'après le grand nombre de publications sur ce sujet que certains auteurs sont partisans de la corticothérapie dans la réaction lépreuse alors que d'autres y sont opposés du fait de l'importance de ses inconvénients.

DEL POZO et collaborateurs en 1952 ont publié la première observation où les corticoïdes leur avaient donné de très bons résultats.



PRIETO, LORENZO (245) traitent 25 lépromateux en réaction par les corticoïdes et notent que seule la corticothérapie leur a permis de poursuivre le traitement spécifique.

BUREAU et collaborateurs (38) signalent une disparition des oedèmes en 24 h d'une réaction lépreuse rebelle à . . . . d'autres traitements.

Pour PFERN, HEMERJACKC, COCHRANE, il ne faut utiliser la corticothérapie que lorsque la situation est "suffisamment alarmante pour la justifier" ou quand aucune autre thérapeutique n'a pu contrôler une réaction sévère.

SUSMAN (301) JOPLING et COCHRANE obtiennent des résultats spectaculaires avec la corticothérapie. Pour COCHRANE (59,61) il est important de différencier les phases réactionnelles vraies, des périodes d'exacerbation de la maladie, car dans le dernier cas les corticoïdes sont formellement contr'indiqués. Pour NICHOLAS (218) RODRIGUEZ (257) la corticothérapie échoue dans le traitement des érythèmes noueux lépreux chroniques.

Pour ROLLIER R. et ROLLIER M. (264) la corticothérapie réussit à 100 % dans le traitement de la réaction lépreuse.

Quels sont les avantages et les inconvénients de la corticothérapie

#### 1°) AVANTAGES :

Souvent, dès les premiers jours après l'institution de la corticothérapie, on note une action spectaculaire tant sur la



douleur, la fièvre, les lésions cutanées que sur le moral du malade. Ceci s'explique par la puissante action antiinflammatoire des corticoïdes et par l'hypocorticisme qu'on rencontre au cours des érythèmes noueux lépreux : les corticoïdes suppriment cet hypocorticisme. Pour certains auteurs cette insuffisance surrénalienne serait même à l'origine des réactions lépreuses, la corticothérapie peut donc être considérée comme une thérapeutique à visée pathogénique. Ses résultats favorables dans l'immédiat sont reconnus par tous les auteurs.

## 2°) INCONVENIENTS

a) Les accidents classiques, inhérents à toute corticothérapie :

- Les accidents métaboliques :

La rétention hydrosodée, génératrice d'oedème, d'hypertension et de déplétion potassique ;

L'obésité facio tronculaire

L'ostéoporose et le diabète

- Les accidents infectieux :

La tuberculose surtout : CHAUSSINAND, MERKLEN et Piou notent l'apparition de la tuberculose (pleurésie, pneumothorax) au cours du traitement des réactions lépreuses par la corticothérapie

- Les accidents digestifs :

gastralgie, ulcères gastriques, hématemèse.

.../



## b) La corticodépendance

Elle reste le danger majeur de la corticothérapie au cours des réactions lépreuses. Il y a un blocage hypophysaire avec atrophie des surrénales. Plusieurs auteurs ont eu à affronter cette corticodépendance :

CANIZARES (44) a dû ainsi traiter une malade avec des corticoïdes pendant 5 ans. ARLETTE BRAJEUX (18) a soutenu sa thèse sur une observation du même type.

- Enfin certains auteurs ont noté l'aggravation des lésions de la lèpre pendant et après la corticothérapie.

La corticodépendance peut se résumer de la façon suivante :

Reprise avec parfois aggravation du processus réactionnel et de la lèpre chaque fois qu'on tente d'arrêter la corticothérapie.

L'importance de tous ces inconvénients suggère donc de manier la corticothérapie avec prudence : instituer un régime désodé, un apport potassique, protidique et calcique, surveiller le parenchyme pulmonaire et le tube digestif (clinique et radiographie), la glycémie. Enfin ne prescrire la corticothérapie que dans les cas où le pronostic vital est réservé et lorsqu'on a épuisé toutes les autres ressources thérapeutiques.

Jusqu'à une époque très proche il n'existait ainsi aucun traitement véritablement satisfaisant de la réaction lépreuse. La multiplicité des moyens thérapeutiques proposés montrait par elle-même leur efficacité aléatoire, ou leur danger.



Une drogue nouvelle ( B.663' ) de formule originale, a été récemment synthétisée, et a suscité de grands espoirs.

Nous nous proposons de rapporter nos propres résultats concernant l'efficacité de ce médicament utilisé chez<sup>10</sup>malades, après avoir rappelé les principales caractéristiques de ce produit et les résultats obtenus par d'autres auteurs.

.../

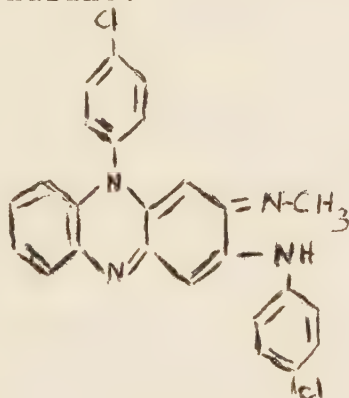


## VI - LE B663 ET LA REACTION LEPREUSE

A- ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU B663

1°) Le B663 encore appelé lamprène, G 30 320, clofazimine est une aposafranine, substance colorante dérivée de la rimino-phénazine elle a été synthétisée en 1956 par V.C. Barry et collaborateurs aux laboratoires de recherches du "Medical Research Council" d'Irlande ; il répond à la formule chimique suivante :

... 3-(p-Chloranilino)-10-(p-chlorophenyl)-2,10-dihydro-2-(isopropylimino)-phenazine.



2°) Présentation : c'est une substance rouge cristalline, en capsules dosées à 100 mg.

3°) Propriétés chimiques : c'est un produit insoluble dans l'eau soluble dans les solvants organiques, du type éthanol, dioxane, diméthyl sulfoxyde.

4°) Propriétés pharmacologiques : deux actions tout à fait distinctes mais complémentaires.



a) action antimicrobienne : contre les mycobactéries

b) action anti-inflammatoire

5°) Voies d'administration : la voie orale est la seule employée.

6°) Absorption et métabolisme.

L'absorption est intestinale ; le produit passe lentement dans le sang puis rapidement va s'accumuler dans les cellules du système réticuloendothélial et dans le tissu adipeux.

Son élimination est lente et se fait par le rein, le sebum et la sueur.

7°) Toxicité : elle est nulle pour les animaux d'expérience.

## B - LES ESSAIS CLINIQUES SUR LE LAMPRENE

Depuis l'apparition du Lamprene, des essais cliniques très nombreux ont été entrepris par différents auteurs pour juger de son action antimycobactérienne sur M. LEPRAE et de son action anti-inflammatoire sur la réaction lépreuse. Nous ne ferons que rappeler très brièvement les premiers, qui démontrent l'action spécifique du Lamprene sur M. LEPRAE au même titre que les sulfones.

Nous insisterons davantage sur les derniers, qui nous montrent l'action du lamprene sur la réaction lépreuse.

### I°) ACTION DU LAMPRENE SUR LA LEPRE

De nombreuses expériences cliniques ont été

.../



faites sur presque toutes les formes de lèpre mais surtout sur la forme lépromateuse.

Les formes dimorphes ou Borderline ont été traitées au lamprene par Browne 1965, Williams et Al 1965, Renders 1968, Atkinson et Al 1967, enfin Rostant en 1969.

Leiker et Pfalzgraff ont, en 1969, traité les formes tuberculoïdes par le lamprene.

Dans la forme lépromateuse de nombreux auteurs ont utilisé le lamprene soit comme traitement initial soit après une résistance aux autres antiléprieux ; parmi ces nombreux auteurs citons : Browne (1966, 1969) Pettit et Rees 1968, Hasting et Al 1969, Pearson 1969, Renders 1968, Waters 1969

Les effets thérapeutiques observés par ces auteurs sont les suivants :

l'index morphologique (I.M.) taux de bacilles de Hansen viables, prenant normalement la coloration dans un frottis cutané tombe avec le lamprene en 4 à 6 mois à des taux très bas voire à 0 (Browne 1966, Inkamp 1968, Warren 1968).

Par ailleurs Browne 1965, Pettit et Rees 1966, Atkinson et Al 1967, Hastings et Al, Leiker en 1969 constatent que la courbe de la chute de l'I. M. est analogue à celle que l'on obtient avec le D.D.S.

Enfin, l'indice de biopsie de Ridley (indice logarithmique de biopsie : I.L.B. établi par Ridley et Kilson en 1967) ; c'est le

.../



produit de la densité bacillaire et du degré d'infiltration lèpreuse de la peau, est abaissée après le traitement par le lamprene (Rees et Ridley 1967, Inkamps 1968, Gatti 1969).

Donc le lamprene est considéré par ces auteurs comme un médicament efficace et spécifique de la lèpre au même titre que les sulfones ou les sulfamides retards.

L'un des grands avantages du lamprene sur toutes les autres thérapeutiques de la réaction lèpreuse est qu'il est un médicament spécifique de la lèpre.

Nous allons maintenant étudier toujours à travers les essais cliniques de différents auteurs, son action sur la réaction lèpreuse.

## 2°) ACTION DU LAMPRENE SUR LA REACTION LEPREUSE

La nature anti-inflammatoire du lamprene a été suspectée lors des premiers essais cliniques.

En 1962, en utilisant le lamprene aux doses de 300 mg/j sur une série de 26 lépromateux, Browne et Horgerzeil ont constaté 2 érythèmes noueux lépreux de très faible intensité, pendant 12 mois de traitement.

Le B663 fut remplacé par le DDS chez ces mêmes malades et 14 d'entre eux firent des érythèmes noueux lépreux dans l'intervalle de 2 années ;

Williams et collaborateurs en 1965 sont arrivés à supprimer très rapidement, avec des doses de 600 mg/j 2 réactions

.../



lépreuses chez deux malades.

En se basant sur ces observations, les auteurs décident de multiplier les essais cliniques pour confirmer ou infirmer cette propriété du Lamprene.

En 1966, Browne (34) traite par le lamprene, un groupe,

de malades présentant des réactions lépreuses qui ne réagissaient plus qu'à la corticothérapie (malades devenus cortico-dépendants) Il a suffi de doses de 100 à 200 mg de lamprene par jour, pour supprimer cette corticodépendance et contrôler les érythèmes nouveaux lépreux.

En 1968, Robert C. Hastings (130) John R. Trautman étudient 2 groupes de six malades en réaction, pris à peu près dans les mêmes conditions ; les réactions lépreuses de ces malades requerraient une corticothérapie :

Au premier groupe ils donnent du lamprene à la dose de 300 mg/j ; au deuxième groupe ils donnent du sulphetrone.

Dans le premier groupe ils notent une régression des érythèmes nouveaux lépreux et dans le deuxième, une aggravation.

En 1969, Chinnadurai Devadason essaie le B663 sur 3 malades présentant des réactions lépreuses chroniques. De cette expérimentation l'auteur tire la conclusion suivante : la dose thérapeutique anti-inflammatoire du B 663 dépend des individus : chez certains, 100 - 200 mg/j suffisent, chez d'autres il en faut plus.

La même année M. Rostant utilise le lamprene sur les formes réactogènes rebelles de la maladie de Hansen : il étudie son action

.../



sur 24 malades dont quatre étaient sous corticothérapie ; ses conclusions sont les suivantes :

- le lamprene permet de ne pas arrêter la médication spécifique lors des réactions lépreuses.

- il permet le sevrage des corticoïdes.

En 1970, A.B.A. Karat et collaborateurs en se basant sur un essai clinique de 24 malades en réaction ont abouti à la conclusion que le lamprene traite la réaction lépreuse mieux que les corticoïdes car il permet non seulement de la guérir, mais d'en prévenir les rechutes

De leur côté, Rollier R. et Rollier M ( 263 ) à Casablanca ont fait un essai de traitement des érythèmes noueux lépreux par le B663, ils constatent que l'action du lamprene est relativement lente mais que cette action est indéniable sur les érythèmes noueux les plus dramatiques, que le lamprene vient à bout de la corticodépendance et qu'enfin la continuation du léprostatique habituel parallèlement au B663 est possible.

De ces différents travaux que nous avons cités trois faits ou bien trois propriétés du lamprene retiennent notre attention

- le lamprene prévient la réaction lépreuse

- le lamprene traite les réactions déclarées quelle que soit leur intensité.

- le lamprene supprime la corticodépendance chez les malades corticodépendants.

.../



### Quels sont les inconvénients du lamprène ?

Les auteurs, pendant leurs essais cliniques, ont particulièrement étudié les incidences hépatique, rénale et hématologique.

Ils n'ont noté aucune perturbation directement en rapport avec l'usage du lamprène, mais presque tous ont retrouvé une pigmentation foncée de la peau des malades traités. D'autre part, une véritable table ronde des léprologues anglais (Browne, Pettit, Waters...) sur la tolérance et les contreindications du lamprène s'était tenue en septembre 1968 au Royal Garden Hotel de Londres et, mise à part l'hyperpigmentation cutanée, aucun inconvénient et aucune contreindication n'ont été définis. Mais ces auteurs ont recommandé d'utiliser le lamprène avec prudence chez les malades présentant une atteinte hépatique ou rénale, chez les femmes enceintes quoi qu'on n'aie pas noté d'effets tératogènes chez les animaux de laboratoire, ni chez quelques femmes ayant pris le lamprène en début de grossesse.

Avant de passer à l'étude de nos observations nous allons récapituler les actions du lamprène telles qu'elles ont été précisées par les auteurs précédemment cités.

- il a une action léprostatique, pour certains auteurs, du même ordre que les sulfones.
- il prévient les réactions lépreuses.
- il guérit les réactions lépreuses les plus graves.
- il permet de soustraire le malade à la cortico-dépendance.



## VII - EXPOSES DE NOS OBSERVATIONS

### Observation n° 1

A) - A. D., 38 ans, femme, toucouleur.

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

V Début de la maladie : 1958

Réactions lépreuses antérieures : assez fréquentes type ++

Traitements antérieurs : - de la lèpre DDS 1c/j  
- des réactions lépreuses : aspi-  
rine, anthiomaline

B) - Hospitalisée le 18 septembre 1968 pour : fébricule, éruption cutanée, rhinite.

- Examen clinique à l'admission :

- assez bon état général, fièvre à 38°, tension artérielle 14 9,
- rhinite purulente
- placards érythémateux et douloureux, lépromes déshabités sur le tronc et les membres.

- Examens paracliniques :

- Mucus nasal et suc dermique : présence de bacilles acido alcool résistants.
- Urines : absence d'albuminurie et de glycosurie
- Sang : azotémie : 0,40 g/l

- Diagnostic à l'entrée : Réaction lépreuse (+)

- Traitement institué :

- anthiomaline 2cc par jour
- D.D.S. un comprimé par jour

C) - Evolution

Guérison en trois semaines mais les injections intramusculaires d'anthiomaline entraînent un abcès de la fesse.

- Deuxième réaction le 30 novembre 1969 : type (+++).

Tableau clinique:

.../



- fièvre à 38°, malade déprimée : moral très bas, découragement.
- Infiltration importante de la face ; nouures et placards chaud et douloureux sur la face, le dos et les membres.
- Atteintes articulaires importantes : les coudes, les poignets, les genoux, le cou, les chevilles sont spontanément douloureux et chauds, toute mobilisation passive ou active est impossible.
- Catarrhe oculaire, nasonnement.

#### Tableau paraclinique :

- mucus nasal et suc dermique : absence de bacilles acido alcoolés résistants
- urines : albuminurie à 0,10g/l
- sang : légère anémie.

#### Traitement institué

B.663 : une gélule par jour  
arrêt D.D.S.

#### Evolution de cette réaction :

- au septième jour après le début du traitement par le B.663 : lésions cutanées stationnaires, cependant apyrexie.

Au onzième jour, nous augmentons la dose de B.663 à 3 gélules par jour.

- Au quinzième jour : très nette amélioration des lésions cutanées : désinfiltration des lésions de la face et du dos, ces lésions sont très peu douloureuses, apparition d'une fine auréole de desquamation à leur niveau.

- Au dix-huitième jour : disparition des lésions, la desquamation continue.

Nous arrêtons le B663 et réinstituons le traitement spécifique D.D.S. 1c/j.

#### D) - En résumé

- Femme de 38 ans, sujette à d'assez fréquents réactions lépreuses (+ +), traitées par l'anthiomaline et par l'aspirine



- ~ Fait une réaction (+) qui guérit avec l'anthionaline
- ~ Fait une réaction (+++), traitée au B.663 : 300 mg/j pendant dix huit jours.
- ~ Interruption du traitement spécifique
- ~ Pas de poursuite du B.663 après la fin de la réaction
- ~ Aucun incident au cours du traitement
- ~ action du B.663 : très satisfaisante ; pas de nouvelles réactions.



OBSERVATION n° 2

A ) M.A. 20 ans, jeune fille, ouoloff

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

Début de la maladie : non précisé, il remonte à plusieurs années environ.

Réactions lépreuses antérieures : assez fréquentes du type ++ à +++

Traitements antérieurs

- de la lèpre : D.D.S : 1 comprimé /j

- des réactions lépreuses : anthiomaline, aspirine.

C) Hospitalisée le 20/9/68 pour : mauvais état général, éruption cutanée.

Examen clinique :

Amaigrissement, anémie, ictère, oedème des membres inférieurs, nodulés sous cutanés douloureux à la palpation ; névrites cubitales.

Examens paracliniques :

A Azotémie = 0,40 G/1 ;  
Glycémie = 0,84 g/1

Bilan hépatique :

Mac Lagan ++

Hanger++

Gros: 0,9 ml

Urines : albumine 0,40 g/1  
sucre = absence

Numération formule sanguine

|                   |               |        |
|-------------------|---------------|--------|
| Globules rouges : | 4.230.000     | } /mm3 |
| Globules blancs : | 9.400         |        |
|                   | avec neutro : | 32 %   |
|                   | eosino :      | 1 %    |
|                   | mono :        | 2 %    |
|                   | lympho :      | 55 %   |

Taux d'hémoglobine 85 %

Radiographie : coeur-poumons : image thoracique normale

.../



Poids à l'entrée 44, 5 kg

Diagnostic : erythème noueux lépreux avec hépatomégalie et albuminurie. (réaction 2 +++)

Traitement institué à l'entrée :

D.D.S. 10/J

Cortancyl 15 mg/j + kcl + Bristopen 1g/j

Extraits hépatiques

Bévitine 500 mg/j

C) Evolution : Dix jours après le début du traitement : poids 47 kg, l'état général s'améliore, tendance à la régression des nodules, le moral est bon, on diminue la corticothérapie à 5 mg/j

Quinze jours après le début du traitement : la maladie fait une petite poussée : nous augmentons le cortancyl à 10 mg/j ; apparition d'adénopathies inguinales peu douloureuses ; l'état général et cutané s'améliore.

Un mois après le début du traitement :

la malade est très améliorée on diminue le cortancyl le poids = 50 kg

Deuxième réaction le 1-12-68 : Poussée d'érythème noueux lépreux on remonte à 10 mg de cortancyl /j

Dix jours après le début de cette 2<sup>e</sup> réaction : on diminue le cortancyl à 5 mg/j apparition d'adénopathies inguinales et axillaires douloureuses.

Treize jours après : on remplace le cortancyl par le dépomédrol 1 ampoule tous les 5 jours.

Troisième réaction le 14/12/68 : réapparition de nodules au niveau des avant-bras et des membres inférieurs ; on augmente le cortancyl à 15 mg/j : d'autres nodules continuent à apparaître sur les membres. La malade est asthénique.

La malade a le traitement suivant :

D.D.S. 100 mg/j, dépomédrol 1 amp/5j cortancyl 5 mg; Bristopen 1g/j, B1 + Kcl. Régime désodé.

Malgré ce traitement la malade demeure dans un état réactionnel permanent : fièvre, asthénie, vomissements,

.../



### éruption cutanée

L'intensité des vomissements nous oblige à mettre la malade sous corticoïdes injectables :

Soludécadron 1 A/j et après arrêt des vomissements la malade est remise au cortancyl 15 mg/j auquel on associe l'anthiomaline 1 A/j : (douleurs aux points d'injection)/

Six semaines après le début de la troisième réaction : on diminue le cortancyl qu'on remplace progressivement par l'indocid ; la poussée d'érythème noueux reprend ; l'état général s'altère.

La malade présente des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, son état général se met à décliner. On la met au soludécadron une ampoule et demi/jour.

toutes les lésions cutanées, regressent et l'état général s'améliore : nous diminuons progressivement le soludécadron.

#### Quatrième réaction :

Le 19.3.69 : Réapparition d'un érythème noueux lépreux, l'état général se dégrade, de nouvelles lésions apparaissent chaque jour : la malade est mise sous triamcinolone et dès qu'on essaie de diminuer les doses de ce corticoïde, la réaction reprend. L'état général à chaque rechute s'altère de plus en plus, les vomissements et la diarrhée déshydratent la malade.

Ainsi pendant dix mois la malade est demeurée cortico-dépendante.

Le 9.7.69 : on entreprend un traitement associé : B663 à doses progressives de 100 à 400 mg/j et les corticoïdes à doses décroissantes : cette association permet de supprimer les épisodes d'érythèmes noueux lépreux et de sevrer la malade de la corticothérapie.

### C En résumé

- jeune fille de 20 ans, sujette à des réactions lépreuses intenses (+++) à (++++)
- devenue corticodépendante
- sevrage de la corticothérapie grâce au B663 400 mg

.../



par jour pendant 5 semaines

- Interruption du traitement spécifique non nécessaire
- Accident cardiovasculaire pendant le traitement au B663 ;

Deux explications possibles à ce collapsus :

action directe du B663 sur le coeur ?

insuffisance surrénalienne aiguë secondaire  
à l'arrêt des corticoïdes ?

Action du B663 : très satisfaisante pour la suppression de la corticodépendance, pas de nouvelles réactions .Mais collapsus d'interprétation difficile.



### Observation n° 3

A) - M. S., 26 ans, homme, ouolof.

- Type de lèpre : lèpre lépromateuse

- Début de la maladie : 1958

- Réactions lépreuses antérieures : fréquentes (++) à (+++)

- Traitements antérieurs :

- de la lèpre : sultirène (traitement discontinu : 3c/2 jours)

- des réactions lépreuses : anthiomaline 2cc/j pendant 10 jours.

B) - Hospitalisé le : 19-6-69 pour :

- éruption cutanée

- fièvre.

Examens clinique :

- Nourures érythémateuses et douloureuses sur la face et les oreilles

- Nodules ulcérés au niveau des membres inférieurs.

- Placards érythémateux très infiltrés, siégeant en arrière des oreilles, et sur les membres.

Examens paracliniques

- pas d'altérations notables à signaler.

- Diagnostic : réaction lépreuse +++

- Traitement institué :

- B. 663 : 3 gélules par jour

- D.D.S. un comprimé par jour

C) Evolution

- à la troisième semaine après le début du traitement disparition des nodules cutanés, les ulcérations sont presque cicatrisées ; nous continuons le traitement au B.663 pendant trois mois encore.

- Au troisième mois : apparition d'une hyperpigmentation au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds et des conjonctives ; nous arrêtons le B 663. Depuis cet arrêt, nous n'avons noté aucune autre réaction lépreuse.

D) - En résumé : Homme de 26 ans, sujet à de fréquentes réactions ++ et +++ traitées à l'anthiomaline :

.../



- Fait une réaction lépreuse +++
- Traitée au D663 : 300 mg/j
- Durée de la réaction 2 semaines et demie
- Traitement spécifique non interrompu
- D663 poursuivi pendant 2 mois et une semaine après guérison de la réaction.
- Action du D663 : satisfaisante
- Coloration des paumes des mains, des plantes des pieds et des conjonctives.



Observation n° 4

A) N.S. 18 ans, femme, ouoloff

- Type de lèpre lépromateuse

- de la maladie : 1964

- Réactions lépreuses antérieures : absence de réactions lépreuses

- Traitements antérieurs : de la lèpre : DDS 1 comp./j

Hospitalisée le 24 avril 1969 pour lèpre lépromateuse

- Examen clinique : Lésions cutanées de lèpre lépromateuse

- Examen paraclinique :

- Biopsie cutanée : confirme le diagnostic de lèpre lépromateuse

Diagnostic : lèpre lépromateuse

Traitement institué à l'admission Rimactan : trois gélules par jour.

C) EVOLUTION

1) Première réaction lépreuse : trois mois après son entrée ; il s'agit d'une petite réaction lépreuse à une croix, elle est traitée par l'anthiomaline et la nivaquine et évolue favorablement;trois semaines

2) Deuxième réaction lépreuse : est survenue onze mois après le début de son hospitalisation : elle a peut être été déclenchée par un accès palustre : il s'agit d'un érythème noueux typique à 2 croix qui a été traité par la streptomycine et a duré trois semaines.

3) Troisième réaction lépreuse :

Un an et demi après son hospitalisation la malade refait une réaction lépreuse typique à 2 croix elle est traitée par streptomycine et aspirine. La réaction a duré trois semaines environ

4) Quatrième réaction lépreuse :

Elle s'est déclenchée deux mois après la troisième ; réaction lépreuse à deux croix qui est traitée par l'anthiomaline et a évolué pendant deux semaines.

5) Cinquième réaction lépreuse : type ++

Survient un mois après la quatrième réaction et semble en rapport avec une vaccination au BCG (étude de expéri-

.../



mentale de l'action du BCG itératif sur la lèpre) :

Tableau clinique :

- nouures érythématodouloureuses, siégeant sur les joues, les pavillons d'oreilles, les plis des coudes et l'avant bras droit
- vésicules surplombant les nouures
- fièvre, asthénie, lassitude

Tableau paraclinique

Sang :

- azotémie : 0,25 g/l
- glycémie : 1g/l
- protides totaux 73 g/l
- Tests hépatiques : Hanger ++ , Gros = 1,3 ml

Urines :

absence d'albuminurie et de glycosurie

Traitement entrepris :

B663 à raison de 2 gélules

D.D.S un comprimé /jour

Evolution de cette réaction : trois jours après le

début du traitement par B663, on note une nette amélioration à tel point que la malade vient elle même réclamer ses gélules ; elle est apyrétique et est redevenue gaie. Quatre jours après le début de ce traitement, les vésicules se rompent, les lésions se recouvrent de croûtes les nouures se désinfilrent progressivement.

Au treizième jour, toutes les nouures ont disparu en totalité, le moral de la malade est excellent ; nous la maintenons sous B663 à raison de 2 gélules par jour.

6) Sixième Réaction ;

Deux semaines après la fin de la cinquième réaction, à l'occasion d'une autre vaccination : se déclenche une autre réaction mais de très faible intensité n'altérant ni le moral, ni l'état général de la malade.

L'étude anatomopathologique d'une nouure a confirmé le diagnostic :

"Sous l'épiderme sensiblement normal le derme est le siège d'une infiltration polynéutrophile et lymphocytaire dissé-

.../



minée aussi bien au sein des nodules lépromateux qu'au niveau du conjonctif.

Les vaisseaux sont ectasiques et congestifs en surface, les bacilles de Hansen sont présents, granuleux"

Nous augmentons la dose de B663 à 4 gelules par jours, les nouures redisparsaissent en trois jours, mais on note un assis-  
ment des conjonctives et des paumes des mains, cependant aucune perturbation au niveau des examens biologiques.

C) En résumé :

- jeune fille de 18 ans sujette à des réactions ++ depuis son hospitalisation
- Fait une réaction (++)
- traitée par B663 : 200 mg/j
- Traitement spécifique non interrompu
- Durée de la réaction : 13 jours
- B663 poursuivi pendant deux mois et demi
- action du B663 : très satisfaisante
- hyperpigmentation des plantes des pieds, des paumes des mains et des conjonctives.



62

Observation n° 5

A) S.A. 55 ans, homme, Peulh

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

Début de la maladie : 1967

Réactions lépreuses antérieures

peu fréquentes (++)

Traitements antérieurs :

de la lèpre : traitement indigène des réactions : non précisées.

B) Hospitalisation le 4.8.69 pour :

- névralgies cubitales et sciatiques poplitées externes

- nodules sous cutanés

- fièvre

Examen clinique :

- nodules sous cutanés siégeant sur les avant-bras, les membres inférieurs, la face

- nodules ulcérés au niveau de la cuisse droite

- Doigts boudinés ; oedèmes des pieds

- névralgies cubitales.

Examens paracliniques :

anémie à 3.630.000 globules rouges, taux d'hémoglobine à 65 % par ailleurs pas d'autre altération sur le plan biologique.

Diagnostic : réaction lépreuse à +++

Traitement institué :

B663 300 mg.j  
DDS 1/2 comprimé/j

C) Evolution :

La réaction a évolué pendant trois semaines, le malade a été gardé sous B663 pendant trois mois : on a cependant noté de petites réactions fugaces à type de nodules pustuleux.

D) En résumé :

- Homme de 55 ans sujet à des réactions lépreuses antérieures peu fréquentes (++)

- Fait une réaction lépreuse +++

.../



- .. Traitée au B663 : 300 mg/j
- .. Interruption du traitement spécifique non nécessaire
- .. Durée de la réaction trois semaines
- .. Traitement au B663 poursuivi après guérison de la réaction pendant deux mois une semaine.
- .. Action du B663 : satisfaisante
- .. Aucun inconvénient n'est survenu au cours du traitement.



Observation n° 6

A) T.M., 40 ans, femme, ouoloff

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

Début de la maladie : 1939

Réactions lépreuses antérieures : nombreuses du type ++

Traitements antérieurs

⇒ de la lèpre ; D.D.S 1 comprimé par jour

⇒ des réactions lépreuses : inconnues

B) Hospitalisée le 12.11.69, pour :

⇒ éruption cutanée nodulaire

⇒ fièvre

Examen clinique :

⇒ nodules dermoépidermiques, de taille variable, douloureux, ulcérés et surinfectés, siégeant sur le visage et les membres.

Examens paracliniques :

sang

⇒ tests hépatiques perturbés

⇒ par ailleurs par d'autres altérations

Urines :

absence d'albuminurie

Diagnostic

Réaction lépreuse type ++

Traitement :

⇒ B663 à doses croissantes :

D.D.S 1/4 de comprimé par jour

C) Evolution

Tous les signes cutanés et généraux ont regressé après deux semaines de traitement par B663, on a continué cependant le B663 pendant un mois encore.

La malade n'a pas fait d'autres réactions lépreuses pendant la durée du traitement au B663

D) En résumé :

⇒ Femme de 40 ans sujette à de fréquentes réactions lépreuses (++)

⇒ Fait une réaction lépreuse ++



- Traitée au B663 : 200 mg/jour
- Durée de la réaction ; 2 semaines
- B663 poursuivi après guérison de la réaction pendant un mois
- traitement spécifique non interrompu
- Action du B663 : satisfaisante
- aucun incident n'est survenu au cours du traitement.



Observation n°/

A) T.T 18 ans, jeune fille, sœur.

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

Début de la maladie : vers 1962

Réactions lépreuses antérieures : nombreuses réactions intenses (+++ à ++++)

Traitements antérieurs

- de la lèpre : SDS : très irrégulièrement ;  
traitement indigène très régulièrement

- des réactions lépreuses :

- anthiomaline 2cc/j

- corticoïdes

B) Hospitalisée le 25-9-70 pour :

céphalées intenses, vertiges, douleurs abdominales, nausées, vomissements, asthénie, anorexie

- Eruption cutanée.

EXAMEN CLINIQUE : des nodules infiltrés sur les pavillons d'oreille.

- des nouures de tailles variables, multiples, disséminées sur les membres supérieurs.

des placards érythémato douloureux sur les paupières, placards très infiltrés sur les fesses, les cuisses et les jambes.

Examens paracliniques :

la glycémie : 1,07 g/l

Protidémie : 50 g/l

L'azotémie : 0,20 g/l

La numération formule sanguine :

Globules rouges : 4.730.000/mm<sup>3</sup>

Globules blancs : 11.600/mm<sup>3</sup>

donc : 59 % de neutrophiles

8 % de d'éosinophiles

27 % de lymphocytes

6 % de monocytes

- G 6 P R : Déficitaire.

Les tests hépatiques sont perturbés

- Urines : Albumine 7 g/l

.../



69  
sucre = absence

culot : nombreux leucocytes, quelques leucocytes, quelques hématies, quelques cellules épithélioïdes et pavimenteuses.

- Le mucus nasal et le suc dermique sont négatifs à l'examen bactériologique.

- La biopsie cutanée : le derme est envahi par de volumineux infiltrats lymphohistiocytaires, en amas circonscrits autour des vaisseaux du derme superficiel, détruisant les annexes pilosébacées dans le derme moyen s'organisant autour des annexes sudorales et des nerfs sur la jonction dermohypodermique. Dans le derme profond, certains vaisseaux entourés du même infiltrat ont une nécrose fibrinoïde totale de leur paroi avec importante extravasation de globules rouges. Cependant absence de bacilles de Hansen à la coloration de Ziehl.

- La Biopsie rénale : amylose rénale,

Diagnostic : réaction lépreuse +++

Compiquée d'amylose.

Traitement à l'entrée

.. B663 une gélule par jour

.. Streptomycine 1 g/j

#### C) Evolution

Le cinquième jour après le début du traitement :

L'état général est très amélioré : régression des phénomènes inflammatoires, la température est à 37°2, désinfiltration progressive des nouures et des placards.

Le dixième jour : l'amélioration de l'état cutané et général continue, apparition de bulles sur les nouures et les placards qui sont presque totalement désinfiltrés ; la rupture de ces bulles fait apparaître des ulcérations superficielles qui se recouvrent de croûtes.

Deux semaines après le début du traitement, la réaction lépreuse guérie.

#### D) En résumé :

Jeune fille de 18 ans, sujette à de fréquentes réactions intenses (+++ à +++) traitées aux corticoïdes

- Fait une réaction lépreuse du type +++ compliquée



d'anylose ; Traitée au B663 : 100 mg/j pendant trois semaines.

Action du B663 : satisfaisante la réaction a duré  
2 semaines.

~ B663 poursuivi après guérison pendant une semaine

~ Traitement spécifique non interrompu

~ aucun inconvénient n'est survenu au cours du traitement.



Observation n° 3

A) F.B. 35 ans, femme toucouleur,

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

Début de la maladie : 1962

Réactions lépreuses antérieures : assez fréquentes dde (++)  
à (+++)

Traitements antérieurs

- de la lèpre : DDS 1 comprimé/jour

- des réactions lépreuses : anthiomaline 2 cc/j  
corticoïdes à petites doses

B) Hospitalisée le 18 novembre 1969 pour -nodules  
cutanés  
-fièvre

Examen clinique :

- nodules sous cutanés siégeant aux membres et au visage.

- fièvre sans altération de l'état général

Examens paracliniques

- ils sont sensiblement normaux

Diagnostic à l'admission

- Réaction lépreuse(++)

Traitement institué

- aspirine trois comprimés par jour

- gardénal 0,10, un comprimé le soir au coucher

- nous constituons le traitement spécifique

DDS : 1 comprimé par jour

## C. EVOLUTION

- Trois semaines après le début du traitement, tous les nodules ont disparu

- Deuxième réaction le 17 avril 1970, type (++)

Tableau clinique :

- Eruption nodulaire douloureuse des membres inférieurs et de la face.

- fièvre

Tableau paraclinique

- Perturbation des tests hépatiques



Traitement :

aspirine trois comprimés par jour

Extraits hépatiques

Evolution de cette réaction

guérison après vingt neuf jours de traitement

Troisième réaction lépreuse le 17 février 1971, type (+++)

Tableau clinique :

- hyperthermie céphalées, arthralgies, algies généralisées ;  
éruption noueuse disséminée sur le tronc les membres inférieurs, la face : il s'agit de nouures érythémateuses et douloureuses :

- mauvais état général : asthénie importante, amaigrissement anorexie mélancolie avec tendance à l'isolement

#### TABLEAU PARACLINIQUE

a) urines :

culot : cellules épithéliales, quelques leucocytes

albuminurie : 0,15g/l

b) sang :

azotémie : 0,25g/l

glycémie : 1,10g/l

protides totaux : 69,5g/l

tests hépatiques : perturbés

Numération formule sanguine : pas d'anomalies notables

G6PD déficience

c) Histologie d'une biopsie de nouure : "le derme recèle encore des infiltrats histiolympocytaires ; plus profondément au niveau de l'hypoderme ces infiltrats sont plus ou moins discrètement envahis par des polynéutrophiles ; les vaisseaux sont congestifs et l'un d'eux présente un début de hyalinisation de sa paroi ; la recherche de bacilles acido alcool résistants est négative :

érythème noueux lépreux"

#### Traitement institué

B663 : 2 gélules /jour

D.D.S. 1/4 de comprimé tous les deux jours

Evolution de cette réaction :

Deux semaines après le début du traitement par B663, la

.../



la réaction a complètement regressé : toutes les lésions cutanées ont disparu, l'état général et le moral sont redevenus excellents, nous gardons la malade sous B663 pendant encore deux semaines.

D) En résumé :

.. Femme de 35 ans, sujette à des réactions assez fréquentes (++) à (+++)

- .. Traitées à l'anthiomaline et aux corticoïdes
- .. Fait une réaction +++
- .. Traitée au B663 : 200 mg/j
- .. Durée de la réaction deux semaines
- .. Traitement spécifique non interrompu
- .. B663 poursuivi après guérison pendant 2 semaines
- .. action du B663 : très satisfaisante
- .. Aucun inconvénient au cours de ce traitement.



Observation n° 9

A) - O.F., 43 ans, homme, ouoloff, race ouoloff

Type de lèpre : lèpre lépromateuse

Début de la maladie : 1960

Réactions lépreuses antérieures : fréquentes, à type d'arthralgies et fièvre (+)

Traitements antérieurs :

- de la lèpre : D.D.S 1 comprimé par jour,

- Fanasil 3 comprimés par semaine

- des réactions : aspirine : 3 comprimés/j

B) Hospitalisé le : 4 novembre 1970, pour fièvre et arthralgies

Examen clinique à l'admission :

- hydarthrose du genou gauche : tuméfaction globale de cette articulation effaçant saillies et méplats : choc rotulien présent ;

- douleur provoquée à la palpation et à la mobilisation active ou passive des coudes, des chevilles et des genoux, cependant l'amplitude des mouvements de ces articulations n'est pas diminuée ;

- oedème des chevilles et des dos des pieds.

Examens paracliniques :

- Urines : absence d'albuminurie

- Culot urinaire : quelques leucocytes rares/cellules pavimenteuses, quelques hématies

- sang :

urée sanguine 0,25g/l

glycémie 1,05g/l

BW négatif

Tests hépatiques : normaux

- radiographie du genou gauche : normale

- Bactériologie du liquide articulaire : absence de germes.

Diagnostic à l'entrée: équivalent réactionnel de l'érythème noueux lépreux, localisé au niveau des articulations (réaction +)

traitement institué :

- arrêt du traitement spécifique

- aspirine : trois comprimés par jour

- gardéнал 0.10 : un comprimé le soir au coucher



- Bipénicilline - streptomycine : un million d'unités un gramme par jour.

- Pansement compressif du genou, repos au lit.

### C) Evolution

Le quatrième jour après l'hospitalisation : amendement des arthralgies, épanchement articulaire en voie de disparition

- Le vingt et unième jour après l'hospitalisation, le malade est guéri.

- Deuxième réaction le : 17 mars 1971 du type : +++

- arthralgies diffuses prédominant aux genoux

- fièvre, asthénie, impotence fonctionnelle

- nouures cutanées, érythémateuses et douloureuses siégeant sur les bras, les avant-bras et les cuisses

Tableau paraclinique

pas d'anomalies notables au niveau des urines, du sang et des radiographies

Traitement institué :

B663 à raison de trois gelules par jour

On conserve le traitement spécifique D.D.S 1 comprimé par jour, Fanasil 3 comprimés par semaine.

Evolution de cette réaction lépreuse

- au treizième jour après le début de cette réaction : les arthralgies sont stationnaires ; nous augmentons les doses de B663 à 5 gélules par jour

- au vingtième jour : régression des arthralgies et des lésions cutanées, malade apyrétique

- au vingt huitième jour : l'amélioration continue, mais il y a apparition d'une pigmentation au niveau des conjonctives ; nous diminuons la dose de B663 à 3 gélules par jour.

- au trente cinquième jour , guérison, cependant nous poursuivons le traitement sous B663 pendant encore deux semaines.

### D) En résumé :

- Homme de 43 ans sujet à des réactions fréquentes

(+)

.../



- Fait une réaction +++
- Traitée par B663 : 400 mg /j
- Traitement spécifique non interrompu
- Durée de la réaction lépreuse 20 jours
- B663 poursuivi après guérison de la réaction pendant un mois
- Action du B663 : assez satisfaisante
- hyperpigmentation des conjonctives.



Observation n° 10A) D.A. 56 ans, femme, ouoloffType de lèpre : lèpre borderline confirmée par l'étude anatomopathologique d'une biopsie cutanéeDébut de la maladie : 1962Réactions lépreuses antérieures : absentesTraitements antérieurs : de la lèpre : indigèneB) Hospitalisée le 8.11.71 ; pour (hypertension artérielle  
(éruption cutanée

- hypertension artérielle : T.A. 26-14

- nodules infiltrés sur les membres, le tronc, le visage

- oedème très important du dos des mains, desquamation de l'avant bras droit

Examen  
CliniqueExamens paracliniques

Mucus nasal et suc dermique : absence de B.H.

Sang :

glycémie : 1g/l

azotémie : 0,50g/l

tests hépatiques : légèrement perturbés

Dianostic : réaction lépreuse(+++)Traitement institué à l'admissionB663 : 3 gélules par jourC) Evolution

Au quatorzième jour : absence d'amélioration de l'état général et des lésions cutanées, au contraire : ulcérations des lésions des coudes, la malade est démoralisée ; on augmente la dose de B663 à 5 gélules par jour

au vingt et unième jour :

toujours pas d'amélioration : On associe B663 au corti K : 20 mg par jour, régime sans sel. Au

vingt huitième jour : début d'amélioration

au quarante deuxième jour : l'état général est très amélioré, les lésions cutanées et les oedèmes se désinfiltrant : on diminue progressivement la dose de corti K jusqu'à suppression totale, tout en gardant le B663 ; le bilan paraclinique de contrôle ne montre aucune altération biologique.

.../



D) En résumé :

- Femme de 56 ans, lèpre Borderline hypertendue, non traitée.
- aucun antécédent de réaction lépreuse
- fait une réaction lépreuse +++
- traitée d'abord au B663 seul 500 mg/j pendant 20 jours.
- Puis au B663 associé aux cortik : 20 mg par jour/ 24 jours
- Traitement au B663 non pour ~~sui~~ après guérison de la réaction
- action du B663 :  
seul pendant les 20 premiers jours : action non satisfaisante
- associé à la corticothérapie : action satisfaisante
- aucun n'inconvénient n'a été noté .



## TABLEAU RECAPITULATIF

DE L'ETUDE DU B663

| numéros<br>des obser-<br>vations | E.N.L. an-<br>térieurs<br>fréquence<br>intensité | E.N.L.<br>traité au<br>B663 | Doses de<br>B663 em-<br>ployées | traitement<br>spécifique   | Durée de<br>l'E.N.L. |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------|
| 1                                | Assez fré-<br>quents<br>(++)                     | Intensité<br>(+++)          | 300 mg/J                        | interrom-<br>pu            | 18 jours             |
| 2                                | assez fré-<br>quents<br>(++) à<br>(+++)          | (++++)                      | 400mg/J                         | non inter-<br>rompu        | 5 semaines           |
| 3                                | fréquents<br>(++) à (+++)                        | (+++)                       | 300mg/J                         | non in-<br>terrompu        | 2 semaines           |
| 4                                | peu fré-<br>quents<br>(++)                       | (++)                        | 200mg/J                         | non inter-<br>rompu        | 13 jours             |
| 5                                | peu fré-<br>quents<br>(++)                       | (+++)                       | 300mg/J                         | non inter-<br>rompu        | 3 semai-<br>nes      |
| 6                                | très fré-<br>quents<br>(++)                      | (++)                        | 200mg/J                         | non in-<br>terrompu        | 2 semai-<br>nes      |
| 7                                | fréquents<br>(+++ ) à (++++)                     | (+++)                       | 100mg/J                         | non in-<br>terrompu        | 2 semaines           |
| 8                                | assez fré-<br>quents<br>(++) à (+++)             | (+++)                       | 200mg/J                         | non in-<br>terrom-<br>pu   | 2 semaines           |
| 9                                | fréquents<br>(+)                                 | (+++)                       | 400mg/J                         | non in-<br>interrom-<br>pu | 20 jours             |
| 10                               | 0                                                | (++++)                      | 500mg/J                         | absent                     | 44 jours             |

| Durée<br>du traite-<br>ment au<br>B663 | Action<br>curative<br>du 663 | Action<br>préventive | Toxicité<br>rénale hé-<br>patique<br>neurologique | Incidents<br>et acci-                                    |
|----------------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 18 jours                               | Très sa-<br>tisfaisante      | +                    | nulle                                             | 0                                                        |
| 5 semai-<br>nes                        | très sa-<br>tisfaisante      | +                    | nulle                                             | Collapsus<br>cardiovas-<br>culaire ?                     |
| 3 mois                                 | satisfai-<br>sante           | +                    | nulle                                             | hyperpig-<br>mentation<br>peau et<br>conjuncti-<br>ves   |
| 3 mois                                 | très sa-<br>tisfaisante      | +                    | nulle                                             | hyperpigmen-<br>tation :<br>peau et<br>conjuncti-<br>ves |
| 3 mois                                 | satis-<br>faisante           | +                    | nulle                                             | 0                                                        |
| 6 semaines                             | satisfai-<br>sante           | +                    | nulle                                             | 0                                                        |
| 3 semai-<br>nes                        | satisfai-<br>sante           | +                    | nulle                                             | 0                                                        |
| 1 mois                                 | très<br>satisfai-<br>sante   | +                    | nulle                                             | 0                                                        |
| 7 semaines                             | assez<br>satisfai-<br>sante  | +                    | nulle                                             | hyperpig-<br>mentation :<br>peau et<br>conjunctives      |
| 44 jours                               | satis-<br>faisante           | +                    | nulle                                             | 0                                                        |



Il serait imprudent de tirer des conclusions exhaustives et générales, sur l'action du B663 dans la réaction lépreuse, à partir de notre expérimentation somme toute modeste.

Nous nous contenterons de rapporter les constatations qui se dégagent de notre étude et de les comparer avec les résultats cités par d'autres auteurs. Puis nous terminerons par un essai de systématisation du traitement de la réaction lépreuse.

A) Choix de nos malades

Notre travail a porté sur les dix malades, hospitalisés au pavillon de Malte durant les trois dernières années, qui présentaient les réactions lépreuses les plus intenses.

Notre échantillon de malades présente les caractéristiques suivant :

a) Le sexe des malades :

sept femmes et trois hommes

b) l'âge des malades : varie entre 18 et 56 ans. Age moyen 35 ans.

c) Le type de lèpre : 9 formes lépromateuses, 1 forme borderline.

d) Les traitements antérieurs

- 9 malades sur 10 avaient des traitements antérieurs : leur nature et leur durée sont assez difficiles à préciser par l'interrogatoire cependant il s'est agi chaque fois de l'un ou de plusieurs des léprostatiques habituels : sulfones, sulfamides ou Ciba 1906, donnés pendant plusieurs années. Le dixième malade n'avait jamais été traité

e) Les antécédents de réactions lépreuses :

- 9 sur nos 10 malades ont des antécédents de réactions lépreuses. La fréquence de ces réactions se répartit de la façon suivante :

2 ont eu des réactions peu fréquentes

3 ont eu des réactions assez fréquentes

3 ont eu des réactions fréquentes

1 a eu des réactions très fréquentes

La gravité ou l'intensité de ces réactions



antérieures varient entre ++ et ++++

f) L'intensité des réactions traitées au B663.

2 malades étaient en réaction ++

6 malades en réaction +++

2 malades en réaction ++++

g) Enfin un de nos malades était corticodépendant.

## B) RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LE B663 CHEZ NOS MALADES

### 1°) Doses utilisées :

La posologie a été prescrite en fonction de l'intensité de la réaction lépreuse et la sensibilité des malades ; cette posologie a varié entre 100 mg et 500 mg par jour ; mais la dose moyenne curative pour les réactions +++ a été de trois gélules par jour (300 mg). Dans les réactions ++++ des doses élevées (500 mg) ont été nécessaires mais se sont parfois avérées insuffisantes (observation n° 10) c'est alors que nous avons associé passagèrement les corticoïdes au B663

### 2°) Les résultats :

nous nous sommes basés pour apprécier ces résultats sur des données subjectives cliniques de la réaction lépreuse (évolution des signes généraux et cutanés, durée de la réaction)

Nous avons noté les résultats suivants :

#### Avantages du traitement par B663

##### a) Action curative :

Résultats : -assez satisfaisants chez un malade.

-satisfaisants après association à la corticothérapie (obs. N° 10)

-satisfaisants chez 4 malades (Observation n° 3, 5, 6, 7)

-très satisfaisants chez 4 malades (Obs. n° 1, 2, 4, 8)

Ainsi l'action antiinflammatoire du B663 sur la réaction lépreuse s'est confirmée sur la presque totalité de nos dix observations.

b) Poursuite du traitement spécifique au cours de la réaction lépreuse :

L'interruption du traitement spécifique, souvent nécessaire avec les autres médications de la réaction lépreuse, n'a

.../



été nécessaire que chez un seul de nos malades.

c) Action favorable sur la corticodépendance :

Un de nos malades, corticodépendant, a pu être sevré de la corticothérapie grâce au B663 (obs. n° 2)

d) Action préventive :

Il nous a été possible de suivre tous nos dix malades après le traitement de leur réaction lépreuse au B663. Ce contrôle médical nous donne chez certains de nos malades un recul de dix huit mois. Il s'agit soit de malades encore hospitalisés au pavillon de Malte ou dans les léproseries proches, soit de malades qui viennent régulièrement en consultation après la guérison de leur érythème nouveau lépreux. Ceci nous a permis de constater les faits suivants :

8 de nos 10 malades n'ont plus eu aucune réaction durant la période considérée, après le traitement au B663.

Un malade a eu des réactions ultérieures assez fréquentes mais peu intenses

Un malade enfin a refait de rares poussées minimales (état subfébrile pendant 2 à 4 jours.

Ces résultats nous paraissent d'autant plus intéressants que chez quatre malades le traitement au B663 n'a pas été poursuivi au delà de la réaction lépreuse.

L'action préventive du B663 qui n'avait pas été spécialement recherchée au départ de notre expérimentation nous semble, à posteriori, être une des caractéristiques marquantes de cette thérapeutique.

C ) Absence de toxicité :

Aucun élément clinique, ni biologique ne nous a permis de relever une éventuelle toxicité rénale, hépatique ou neurologique.

Inconvénients du traitement par B663

a) L'inconvénient incontestable que nous avons rencontré est l'hyperpigmentation des paumes des mains, des plantes des pieds, enfin et surtout des conjonctives. Elle est survenue chez trois de nos dix malades ; ces malades avaient été traités au B663 pendant une durée égale au moins à un mois et demi. Cet inconvénient paraît mineur chez les noirs : la pigmentation a été bien supportée par nos malades même chez ceux du sexe féminin.

.../



b) Nous avons d'autre part noté un collapsus cardio-vasculaire chez notre malade qui était corticodépendant : ce collapsus nous semble davantage en rapport avec la suppression de la corticothérapie qu'avec le traitement au B663.



## IX - DISCUSSION

1) La prédominance féminine de nos malades s'accorde avec ce que nous avons dit sur la fréquence de la réaction lépreuse en fonction du sexe (c F. Etude étiologique de la réaction lépreuse) à savoir que la fréquence de la réaction lépreuse en général est plus élevée chez les hommes, alors que les réactions sévères se rencontreraient davantage chez les femmes : ce sont les réactions de ce type que nous avons choisies pour notre étude.

2) comme l'ont signalé Basset, Faye et Gaté, l'érythème nouveau peut survenir dans les formes paucibacillaires de la lèpre : nous en avons un exemple (observation n° 10) où un érythème nouveau particulièrement sévère est survenue chez une malade borderline (quelques semaines après la réaction l'histologie a montré une absence totale de bacilles de Hansen.

3) Nous avons retrouvé les mêmes actions favorables et le même inconvénient que ceux signalés par la plupart des auteurs (Browne 34, Robert C. Hasting 130 M. Rostant....CF chapitre action du B663 sur la réaction lépreuse) :

- action antiinflammatoire
- action préventive
- suppression de la corticodépendance
- hyperpigmentation cutanée

4) Le seul point au sujet duquel l'unanimité n'est pas encore réalisée concerne l'action spécifique du B663 sur le bacille de Hansen. Beaucoup d'auteurs comme Browne, Williams, Leiker, Hasting, Pettit et Rees admettent cette action alors que d'autres auteurs ne se prononcent pas pour l'instant. Nous même n'avons pas d'opinion sur cette action spécifique du B663 sur le bacille de Hansen.

Les connaissances actuelles que nous avons d'une part de l'étiopathogénie de la réaction lépreuse, d'autre part de l'action du B663, sur cette réaction, nous ont amené à proposer une certaine systématisation de la réaction lépreuse par ce produit.



# SYSTEMATISATION DU TRAITEMENT DE LA REACTION LEPREUSE PAR B663

## 1°) Le traitement préventif :

Ce traitement peut être envisagé sur deux catégories de malades.

a) Malades lépromateux, présentant un terrain allergique, soumis ou devant être soumis à un facteur déclenchant :

- affection intercurrente
- changement de climat
- émotions fortes (mariage, deuil)
- Posologie préventive :

Il nous semble qu'une gélule (100mg) tous les deux jours ou une gélule par jour pourrait suffire.

- Durée de ce traitement :

Il doit être entrepris quelques semaines avant l'exposition au facteur déclenchant s'il peut être connu à l'avance et s'il est inévitable, il doit être poursuivi jusqu'à une durée totale de 2 mois. Au delà de ce délai une pigmentation cutanée risque d'apparaître.

b) Malades lépromateux soumis à un traitement spécifique depuis longtemps (sulfones, sulfamides CIBA 1906).

Il semble qu'un traitement de longue durée quel qu'il soit, prédispose par lui-même aux réactions lépreuses (Basset)

- Posologie :

une gélule tous les deux jours à une gélule par jour.

- Durée : cures semestrielles d'un à deux mois.

## 2°) TRAITEMENT CURATIF

Il nous semble indiqué chez tout malade en réaction lépreuse qu'elle soit intense ou non.

### Posologie :

Selon l'intensité de la réaction et la sensibilité du malade au produit : 100 mg à 600 mg par jour.

Durée : ce traitement doit être poursuivi dans la mesure du possible même si la réaction est guérie : en effet un minimum d'un mois de durée de traitement nous semble indiqué.

.../



Mention particulière doit être faite pour les réactions ++++ : l'action du B663 étant lente, il nous semble judicieux d'associer passagèrement les corticoïdes au B663.

.../



Au terme de ce travail, nous allons dégager un certain nombre de conclusions se rapportant à l'étude générale de la réaction lépreuse d'une part et de son traitement par B663 d'autre part.

1 - La réaction lépreuse :

a) - Pour nous, la réaction lépreuse est synonyme d'érythème noueux lépreux. Elle peut survenir dans toutes les formes de lèpre. A l'appui de cette définition nous avons exposé deux observations personnelles : une réaction lépreuse survenue chez une malade tuberculoïde et l'autre réaction sur une borderline (CF. observation n° 10 et formes cliniques selon le type de lèpre)

b). Sa pathogénie est complexe, elle fait intervenir des mécanismes allergique et microbien qui entraînent la rupture d'un équilibre antigène-anticorps fragile

c) - Ses manifestations cliniques, d'intensité très variable associent le plus souvent un état fébrile, des arthralgies, des névrites à une éruption noueuse.

d) La lésion histologique essentielle est une vasculite de type allergique.

e) Alors que les avis divergent en ce qui concerne le pronostic d'une réaction lépreuse unique, tous les auteurs s'accordent sur la gravité du pronostic des réactions répétées qui favorisent l'évolution vers l'amylose.

f) - Parmi les multiples thérapeutiques proposées, les corticoïdes et la thalidomide étaient jusqu'à présent les plus efficaces ; mais ils présentent des inconvénients majeurs (corticodépendance et embryopathies).

2 - Le traitement de la réaction lépreuse par le B663

Les résultats thérapeutiques de cette médication semblent très promoteurs. Notre expérimentation sur dix malades présentant des réactions sévères a donné des résultats qui s'accordent avec ceux des autres auteurs ;

- action antiinflammatoire dans 9 cas sur 10

- Possibilité de poursuivre le traitement spécifique (sulfones, sulfamides, ou Ciba 1906) durant la réaction.



- action favorable sur la corticodépendance
- action préventive certaine chez au moins 8 de nos malades
- absence de toxicité rénale, hépatique et neurologique.
- hyperpigmentation des paumes des mains, des plantes des pieds : seul inconvénient, qui semble mineur chez les noirs.



Vu le Directeur de Thèse

Vu le Doyen

Vu le Président du Jury

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Université de DAKAR



~ B I B L I O G R A P H I E ~

- 1 - ABE M., CHINONE S. and HIRAKO T.  
The rhumatoid - factor-like substance and anti-streptolysin O  
Antibody in Leprosy serum. Significance in erythema nodosum  
leprosum.  
Int. Jour. of lep. july-sept 1967, 35, 1 : 336-344.
- 2 - ACHARYA, B.K., ROBSON, J.M., SULLIVAN , F.M.  
Antituberculous Activity of a Phenazine Derivate (B.663).  
Amer. Rev. Resp. Dis., 80, 6 : 871-875 (1959)
- 3 - ARGUELLES CASALS D.  
La cortisone et la réaction lépreuse.  
Bull. soc. cubana Dermat. y sif. 1953, 10, 23-27
- 4 - ARNOLD H.L.  
Diffuse lepromatous leprosy of Mexico (spotted leprosy of  
Lucio)  
Arch. of D.S., Avril 1950, 61, 663-666
- 5 - ARNOLD H.L., SLOAN N.R.  
Diffuse lepromatous leprosy of Mexico (spotted leprosy of  
Lucio) case in Hawai  
Int. J. of Lep.; jan -march 1951, 23-27
- 6 - ATKINSON A.J., BEFAGREN J.N., RUBIO J.B., JOSE BARBA and  
KNIGHT V. Evaluation of B663 in human Leprosy  
Int. J. of Lep. Apr-June 1967, 35, 2, 119-127.
- 7 - BARRY V.C., CONALTY M.L.  
"The anti mycobacterial activity of B663"  
Lep. Rev. 1965, 36, 1, 3-7
- 8 - BASSET A;  
Formes cliniques des réactions lépreuses.  
ACTA Leprologica, Juillet-Décembre 1970, 40-41, 35-37.
- 9 - BASSET A. PENE D. CAMAIN R. SOW A.M.  
Allergides nodulaires lépreuses  
Bull. Soc. Med. Afr. Noire 1960, 3, 266-268.
- 10 - BEAUDIMENT et LAVIRON in VAUCEL  
"Traitement des réactions lépreuses"  
Med. Trop. 1954, 1466c-1466e  
Editions médicales Flammarion
- 11 - BECHELLI, I.M.  
"Malestias intercorrentes coma causas de reactions leprotica"



Rev. Bras. Leprologia. Sao Paulo Déc . 1938, 6, 4, 451-459.  
Trop. Dis. Bull. Juil. 1939, 36, 3, 245-246.

- 12 - BECHELLI I.M.  
Eritema Nodoso Leproso caracteres clinicos, frecuencia,  
diagnostico diferencial  
Bol. Serv. Nac. Lepra 1956, 15, 9-15.
- 13 - BERTRAND E., SENTILHES L., AYE R. HEROIN P., BAUDIN L., ARA-  
BE P. "Le traitement immuno-suppresseur a-t-il sa place dans  
le traitement de la réaction lépreuse subintrante".  
Conf. Techn. O.C.C.G.E.- Bamako Avril 1968.
- 14 - BENTOUT D.  
"Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en  
traitement".  
Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 2, 137-149.
- 15 - BOENJANIN R.  
"The therapy of leprosy in clinical practise and omnad in in-  
jections for leprosy reaction".  
Genusk. Tydschr. V. Neder Indie. 31 mai 1938, 78, 1, 1311-1322  
Trop. Dis. Bull. Mars 1939, 36, 3, 245-46.
- 16 - BOUZAS A.  
"LEPROUS IRITIS with hypopion"  
Americ J. oph. 1957, 44, 401-406.
- 17 - BRACE -  
"Neuralgias leprosas"  
SEMANA MED. 1951, 99, 16, 624-627.
- 18 - BRAJEUX A.  
"L'emploi des corticoïdes dans la maladie de Hansen" A propos  
d'une observation.  
THESE PARIS - Octobre 1963.
- 19 - BROWNE S.G.  
"Leprous endocrinopathy"  
Lancet, 11 janvier 1969, 1 : 101
- 20 - BROWNE S.G.  
"Some dermatoses associated with leprosy"  
Med Digest., 4 Août 1961.
- 21 - BROWNE S.G.  
"The anterior tibial comportement syndrome"  
BRIT. J. SURG. 1961, 39, 429-451.
- 22 - BROWNE S.G.  
"Treatment of leprosy with B663. Apparaial of the pilot trial



- after three years".  
Lep. Rev. 1965, 36, 1, 13-15
- 23 ~ BROWNE S.G.  
"Erythem- Nodosum in leprosy"  
J. Chrom. dis. 1963, 16, 22-30
- 24 ~ BROWNE S.G.  
"Corticosteroid in leprosy"  
Lep. Rev. 1964, 35, 157-163.
- 25 ~ BROWNE S.G.  
"Posteroid nodular panniculitis and the erythema nodosum leprosum. Derm. Int. 1965, 4, 4, 215-218
- 26 ~ BROWNE S.G.  
"B663, possible anti-inflammatory action in lepromatous leprosy" Lep. Rev. 1965, 36, 1, 9-11
- 27 ~ BROWNE S.G.  
"Red and black pigmentation developing during treatment of leprosy with B663"  
Lep. Rev. 1965, 36, 1, 17-20
- 28 ~ BROWNE S.G.  
G. 30 320 or B663-LAMPRENE (GEIGY)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968.  
Lep. Rev. , 40 : 21-47 (1969a)
- 29 ~ BROWNE S.G. and ELLISH RIDGE.  
British Medical Journal, Febr. 25, 1961, 1, 550-553.  
"Toxic epidermal necrolysis".
- 30 ~ BROWNE S.G., HOGERZEIL  
"Long acting prednisolone in the control of lepra reaction"  
Lep Rev. 1961, 32, 4, 269.
- 31 ~ BROWNE S.G. and HOGERZEIL L.M.  
"The treatment of lepra reaction with an azulene derivate AZ.8"  
Int. J. of Lep. Jul-sept. 1961, 29, 3, 318-323.
- 32 ~ BROWNE S.G. and HOGERZEIL L.M.  
"B663 in the treatment of leprosy : report of a pilot trial"  
Lep. Rev. Janv. 62, 33, 1, 6-18.
- 33 ~ BROWNE S.G. and HOGERZEIL L.M. LEYDEN.  
"B663 in the treatment of leprosy, supplementary report of the pilot trial"  
Lep. Rev. Jul. 1962, 33, 3, 182-184.



- 34 - BROWNE S.G. and OBE.  
"B663 - Further observations on its suspected antiinflammatory action"  
Lep. Rev. 1966, 37, 3, 151-145.
- 35 - BRUSCO G.M. and MASANTI J.C.  
"Causes of death of leprosy patients. Influence of lepra reactions and renal disease".  
Int. J. of Lep 1963, 31, 1, 13-25
- 36 - BUI - LUAN.  
"Forme escharrotique d'erythema nodosum leprosum et phenomène de lucio."  
Thèse Paris 1962.
- 37 - BUNGELER W  
"Die Allergischen Reaktionen bei tuberkuli der lepra"  
Klin. Wach. 30 Mars 1940, 10, 13, 299-302.  
Tub. Dis. Bull. Avril 1941, 38, 4, 220
- 38 - BUREAU - JARRY et BARRIERE  
"Action rapide de la delta cortisone dans les réactions oedemateuses au cours d'une lèpre lépromateuse. Bull. Soc. Franç. Dermatol.  
Suppl. 1956, 63, 310.
- 39 - BURKS J.W. et BRUNSTING (L.A.)  
"Lazarine (pemphigoid) Leprosy" Report of a case  
Proc. Staff. Meet. Mayoclin. July 30, 1941, 16, 31, 488-492
- 40 - BUSH O.R. - "C Reactive protein in leprosy"  
Int. J. of Leprosy 1958, 26, 123-26
- 41 - CALDEIRA R. DA GLORIA  
"Contribuicao a therapeutica da reaccio leprotica"  
Rev. Brasil leprol. Sao Paulo, déc. 1945, 13, 4, 277-279.  
Trop Dis. Bull. Dec. 1946, 43, 12, 1153.
- 42 - CAMAIN, KERBASTARD et DEVAUX  
"Ponctions biopsies hepaticues chez les lépreux non traités et des contacts de lépreux."  
Bull. soc. Path. exot. 1957, 50, 3, 351-355.
- 43 - CAMPCS N.S.  
"Evolucao rara de dos casos de leprana infancia (lepra tuberculoid reaccional)"  
Rev. Bras. Lep. Sao Paulo Déc. 1936, 7, 4, 395-403  
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, 37, 5, 338.
- 44 - CANIZARES O  
"UNUSEFUL results of the treatment of E.N.L. with indomethracin"  
Dermatologia Mexico 1966, 10, 3, 265-269.



- 45 - CANIZARES P., COSTELLO M. and GIGLI I.  
"Erythema Nodosum type of lepra reaction"  
Arch. Derm. 1962, 85, 29-40.
- 46 - CARAYON A.  
"Effets des états réactionnels sur la main du lépreux".  
Bull. Soc. Médi. Afri. noire (langue française) 1968, 13 ;  
140-147.
- 47 - CARAYON, BOURGES, BOURREL et LANGUILLON.  
"Les névrites lépreuses hyperalgiques"  
Bull. Soc. Méd. noire. (langue française) 1964, 9, 3, 226.
- 48 - CARAYON (A.) et HUET (R.)  
"La névrite lépreuse : point de vue du chirurgien".  
Med. Trop. 1957, 17, 4, 495-541.
- 49 - CARAYON A. et LANGUILLON (J.)  
"Contre vérités et paradoxes cliniques de la névrite hansé-  
nienne".  
Presse médic. 1959, 67, 59, 2222-2225.
- 50 - CARAYON A. LANGUILLON J., BOURREL P.  
"La névrite lépreuse"  
Semaine des hôpitaux, 38, 58, 59, 60-61, 2399-2407.
- 51 - CARBONI, E.A. et FERNANDEZ J.M.M.  
"El mecanismo de la reaccion leprosa y su tratamiento racional"  
Leprologia 1959, 1, 51-54.
- 52 - CASSIANO T.P.  
"Reacao leprotica erysipelatoide"  
Rev. Bras. Lep. Sao Paulo, 1937, 5, n° spécial, 321-327.
- 53 - CAUSSE R., ESCAFIT H., MARMACCE G. et CHEVREIM (M.)  
"Polynévrite sensitive au cours de la maladie de Hansen forme  
nerveuse"  
Soc. O.N.O. Alger, 2, Janv. 1961  
Presse Méd. 13 mai 1961, 1044.
- 54 - CAZORT R.J. et YE KUN SONG.  
"A Trial of thalidomide in progressive lepra reaction"  
Cur. Ther. Res. New York June 1966, 8, 6, 299-311.
- 55 - CHAKRAWARTHY A.K.  
"Climate and reaction in leprosy"  
Lep. in India, Apr. 1966, 38, 2, 99-102.
- 56 - CHAMBON et PESTEL  
"Contribution à l'étude de la réaction d'inversion dans la  
lèpre".  
Bull. soc. Path. Exot. 1958, 51, 1, 554-562.



- 57 - CHAUSSINAND, DESTOMBES et BOURCART.  
"Transformation en lèpre tuberculoïde de 2 cas de lèpre pré-lepromateuse au cours d'un état de réaction".  
Int. J. of. Lepr. 1960, 28, 3, 224-232.
- 58 - COCHRANE R.G.  
"The reaction of the host tissue in relation to mycobacterium leprae. In CIBA foundation symposium on experimental Tuberculosis, London.  
J. & A. Churchill, LTD, 1955, 355-363
- 59 - COCHRANE R.G.  
"Reactions in lepromatous leprosy"  
Leprosy in theory and practice J. WRIGHT and sons, Bristol 1959, 182-187.
- 60 ) COCHRANE R.G. and DAVEY T.F.  
"Leprosy in theory and practice, P. 143/149, p 190-203, p. 317-323, p 336 à 343, p 355.
- 61 - COCHRANE R.G. RAJ M.P. et ROY E.  
"Treatment of acute lepra reaction".  
Lep in Ind. Juil. 1939, 11, 3, 74,81  
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, 37, 5, 342-343.
- 62 - COLLOMB et SALLES P.  
"Névrites Hanseniennes. A propos de 7 observations de névrites hanseniennes isolées ou accompagnées de lésions cutanées non spécifiques.  
Presse Méd. 1957, 65, 95, 2216-2219
- 63 - CONSIGLI C.A. BIAGGINI R., VASQUEZ.  
"El tratamiento de la reaccion leprosa con prednisolone"  
Leprologia. Buenos Aires. 1958, 3, 16-20
- 64 - CONTRERAS F., GUILLEN J., TORRELA E.  
"Antigene esperenico para la reaccion alergica en la lepra"  
Rev. Fontilles. Valencia. Juillet 1949, 2, 4, 312-314  
Trop. Dis. Bull. Avril 1950, 47, 4, 369.
- 65 - CONTRERAS F., GUILLEN J., TORRELA E.  
"Antigene esperenico para la reaccion alergica en la lepra"  
Rev. Fontilles. Valencia. Juillet 1949, 2, 4, 312-314  
Trop. Dis Bull. avril 1950, 47, 4, 369
- 65 - CONTRERAS F. GUILLEN, MIGUEL S., TERCICIO, TABANI,  
"Traitement des réactions lépreuses par la cortisone"  
Rev. Fontilles Valencia 1955, Juillet, 3, 8, 555-571
- 66 - CONTRERAS F. GUILLEN V., TERCICIO J. et TARABINI C.G.  
"PRONOSTICO de la lepra reaccion".  
Rev. Lep. Fontilles 1958, 4, 5, 317-323.



- 67 - CONVIT, J. SOTO, SHESKIN J.  
"Thalidomide therapy in E.N.L."  
Int. J. of lep. 1967, 35, 4, Pt 1, 446-451
- 68 - CORRALES PADILLE H.  
"Lucio"s phenomén in leprosy. Anti-amalarit drugs in the management of lepra reaction".  
Derm. Inst. 1965, 4, 3, 147-150
- 69 - "CORRESPONDENCE" "Lepra reaction at the congress".  
Int. J. of lep. 1958, 26, 61-64
- 70 - COSTE F., BLUM P. BASSET A.  
"ACTH et sulfones, action de l'ACTH sur une réaction lépreuse chez un malade traité par les sulfones".  
Bull. Soc. Franç. Derm. Syphil. Déc. 1951, 583
- 71 - DAVIDSON A.R.  
"Erythema Nodosum leprosum"  
Lep. Rev. Avril 1959, 30, 2, 112-113
- 72 - DAVIDSON A.R.  
"Acute edema of hands and feet in leprosy".  
Int. J. of Lep. 1961, 29, 29-33.
- 73 - DAVIDSON A.R. and KOOLIJ R.  
"Is erythema nodosum leprosum a favourable occurrence ?"  
Int. J. of Lep. 1967, 25-91
- 74 - DEGOS A. and Al  
"Lèpre oculaire traitée avec succès par la cortisone et par une greffe de la cornée".  
Bull. soc. franç. dermat et syphil. 1952, 59, 249
- 75 - DEGOS ROBERT  
Infiltrats hypodermiques noueux, hypodermes.  
Collections Médico chirurgicale à révision annuelle Dermatologie, éditions médicales Flammarion, 572-582
- 76 - DEGOS R., LORTAT- JACOB E., CIVATTE J., DANIEL F.  
"Action rapidement résolutive de la thalidomide sur les poussées de la lèpre".  
Soc. de dermat et de syphil. Séance du 13 Octobre 1966.
- 77 - DE JEAN C.  
"Traitement médical des uvéites lépreuses".  
Montpellier Méd. 1958, 53, 4, 683-689.
- 78 - DEBES V.J., SAMUELS M., WILLIAMS O.P. WALSH J.J.  
"Diffuse leprosy, case in a Louisiana negro"  
Archive de dermatologie. 1960, 81, 2, 210-224



- 79 - DESTOMBES P. et CHAMBON L.  
"Traitement des réactions lépreuses par la phénylbutazone"  
Bull. soc. path. Exot. 1955, 434-458.
- 80 - DHARNDRA  
"A.C.T.H. et cortisone in treatment of acute complications  
of leprosy"  
Int. J. of Lep. Avril-Juin 1953, 2, 201
- 81 - DONNER R.S. et SHIVELEY J.A.  
"The lucio phenomenon in diffuse leprosy".  
Ann. Int. Med. 1967, 67, 4 831-836.
- 82 - LORENLOT H.  
"Huit cas de réactions lépreuses traités par l'A.C.T.H."  
Bull. Soc. Path. EXot. Juillet 1953, 46, 56,65
- 83 - DUPERRAT B. et BASSET (A)  
"l'A.C.T.H. dans le traitement de la lèpre".  
Memoria del VI congres International de lepra. Madrid 1953,  
432-434.
- 84 - DURIEZ (J.C.)  
"Les localisations irido cornéennes de la lèpre et leur traitement".  
Thèse - PARIS, 1950.
- 85 - DUSAN J. et BONNET J.  
"Léprides érythémato-circinées poussés nouvelle chez une han-  
sénienne régulièrement traitée."  
Marseille Med. 5-15 sept. 1937, 74, 25-26, 205-208.  
Trop. Dis. bull. Août 1938, 35, 8, 549
- 86 - EDITORIAL :  
"Erythema nodosum"  
Lancet 1962, 1, 7223, 256-257
- 87 - ELLIOT D.C.  
"An interpretation of the ocular manifestations of leprosy"  
Ann. New York Acad. Sc. 1951, 54, 84-89
- 88 - ENSEMBLE D'AUTEURS :  
"Panel sur la réaction lépreuse"  
Congrès international de la lèpre. Rio de Janeiro. Sao Paulo  
12-26 sept 1963
- 89 - ERMAKOVA N.I.  
"The histopathology of the reactive phase of lepromatous  
leprosy"  
Int. J. of Lep. Manille 1940. Avril-juin, 8, 2, 159-166.  
Trop. Dis. Bull. Janvier 1941, 38, 1, 25



- 90 - ESCALONA E.  
"La reaccion leprosa".  
Medicina. Mexico, 25 août 1941, 21, 394, 365-377.
- 91 - FERNANDEZ  
"The pan american classification of the forms of leprosy"  
Int. J. of Leprosy 1953, 23, 133-149
- 92 - Fernandez.  
"Classification of leprosy at the Madrid congress".  
Int. J. of Leprosy 1953, 21, 4, 504
- 93 - FERNANDEZ J.M.M  
"Bacteriologia de la reaction leprosa. Investigation del  
M. Leprea en las lesiones cutaneous de réaccion leprosa"  
Rev. Bras. leprology. Sao Paulo 1936, mars, 4, 1, 9-26.  
Trop. Dis. Bull Août 1936, 33, 8, 607
- 94 - FERNANDEZ J.M.M.  
"El cuadro clinico de la reaccion leprosa"  
Semana méd. 20 mai 1937, 44, 20, 1392-1403."  
Trop. Dis. Bull. Déc. 1937, 34, 12, 909.
- 95 - FERNANDEZ J.M.M.  
"La reaccion leprosa tuberculoida".  
Rev. Leprology. Brasil. Sao Paulo. Déc. 1937, 5, 4, 419-463  
Trop. Dis. Bull. Avr 1938, 35, 4, 289-290 37, 5, 4
- 96 FERNANDEZ J.M.M., APPEL B., DOUGHERTY E.  
"Compound and the lepromin reaction".  
Int. J. of leprosy 1953, 21, 4, 583
- 97 FERNANDEZ J.M.M., APPEL R., DHOUGHERTY E.  
"Influence of hydro cortisone - cortisone and A.C.T.H. on  
the leprous in reaction.  
Int. J. of Lepr. 1954, 22, 129  
Mem. del VI congr. Int. Lepr. Madrid 1953, 448
- 98 - FERNANDEZ J.M.M. , CARBONI? MERALI, SERIAL  
"Transformations of tibo Borderline - lepromatous leprosy  
cases to tuberculoid".  
Int J. of Lepr. 1947, 15, 389
- 99 - FERNANDEZ J.M.M., CARBONI E. et TOMASSINO P.  
"Tratamiento de la reaccion leprosa mediante tranfusion de  
sangre de convalescientes de reaction".  
Rev. Argentina Derm. Sifil. Juil. Déce. 1947, 31, 3-4, 493-  
503.  
Trop. Dis. Bull. Nov. 1948, 45, 11, 1012.
- 100 - FERNANDEZ J.M.M., et SCHUJMAN Salomon,  
"El empleo de las anilinas en et tratamiento de la reaction  
leproso"



- 111 - FLOCH H. et SUREAU P.  
"La pregnenolone dans les réactions et les iridocyclites lépreuses".  
Bull. Soc. Path. Exot. Juil. 1953, 638-643.
- 112 - FUENTES Y SOLORZANO A.  
"Les manifestations oculaires de la lèpre".  
THESE MONTPELLIER, 1957
- 113 - FURNISS A.L.  
"The testis in leprosy"  
Indian J; Med Sci. 1956, 10, 506-510
- 114 - FURTADO T.A. M.D.  
"La forme de Lucio Alvaredo"  
Int. J. Lep. 1959, 27, 2, 110-115
- 115 - GARCIA P.A. ORBANEJA L.G. et QUINONES P.  
"Concepto de la lepra de lucio"  
Memoria del VI cong. Int. De Leprologia, Madrid 1954, 709-716.
- 116 - GARCIA P.A. et MOIAN PALACIOS.  
"So called erysipeloid Lepro reactions".  
Actas D.S. Mars 1952, 556-559.
- 117 - GARZA TOBA M.  
"La reaccion leprosa".  
La Frensa medica mexicanos, ano XIX n° 4 Abril 1954, 3-8
- 118 - GATE J., ROUSSE T.P., COUDERT I.  
"Hypodermite noueuse dans la lèpre".  
Soc. fr. de Derm. 1958, 68, 451-453.
- 119 - GATTI, J.C.  
G. 30 320 or B663 - Lamprene Geigy  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
September 1968  
Lep. Rev., 40 : 21-47 (1969a)
- 120 - GILLES H.M. TAYLOR B.G.  
The existence of the G.6.P.D  
deficiency trait in Nigeria and its clinical implications  
Ann. Trop. Med. parasitology 1961 55, 1, 64-9
- 121 GOODWIN, C.S.  
Clofazimine (Lamprene R Geigy - G - 30 320, B663) in Leprosy  
Reactions and in Lepromatous Leprosy according to Different  
Dose Schedules.  
Second World Congress Internat. Soc. Tropical Dermatol.; KYOTO  
1969



- 122 - GUAS-P., TORRENT F.  
"Lepra Aguda"  
Rev. L. Fontilles. 1961, 3, 259-267.
- 123 - GUILLAUMOU F.  
"Réactions lépreuses provoquées par la vaccination jennérienne".  
Bull. Soc. Path. Exot. 8 février 1939, 32, 2, 129-134  
Trop. Dis. Bull. Juil, 1939, 36, 7, 535.
- 124 - GUILLEN J. et IBARS A.  
"Intensas lepra reacciones sobre un injerto cutaneo (over a skin graft)".  
Rev. "Fontilles" Valencia. Janvier 1948, 2, 1, 27-29  
Trop. Dis. Bull. Janv. 1949, 46, 1, 48
- 125 - GUILLOT C.F. et CAPURRO E.T.  
"Reacciones lepromatosas tratadas con propionato de testosterone."  
Prensa medica. Argentina. 17 Juin 1949, 36, 24, 1122-1123.  
Trop. Dis. Bull. Nov. 1949, 46, 11, 1053.
- 126 - GUINTO R.S., TOLENTINO J.G. and MABALAY M.E.  
"Observations on erythema nodosum leprosum"  
Int. J. Lepr. 1963, 31, 1 81-94
- 127 - HADARA K.  
"Histo chemical studies on leprosy (the 2nd report). The mode of formation of acute infiltration. Lepro 1955, 24, 384-91
- 128 - HARTER P.  
"L'E.N.L. de Murata"  
Bull. Soc. Path. Exot. Mai (juin 1965, 58, 3, 335-400
- 129 - HARTER P. et TRINH - THI - KIM - MONG - DON.  
"Formes escharrotiques de l'E.N.L. et leur relations avec le phénomène de Lucio".  
Bull. Soc. Path. Exot. Nov. 1962, 55, 993-1023
- 130 - HASTINGS, R.C.  
G. 30 320 or B663 - Lamprene (Geigy)  
A working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968  
Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 131 - HASTING R. et TRAUTMAN J.G.  
"B663 in lepromatous leprosy. Effets in erythema nosodum leprosum".  
Lep Rev. 1968, 39, 1, 3-7.
- 132 - HASTINGS, R.C., TRAUTMAN, J.R., MANSFIELD, R.E.  
Antibacterial Effects of G. 30 320 GEIGY (663) in Lepromatous Leprosy.



- 133 - HENRY D.E.  
"An interesting case of lepra reaction"  
Lep. Rev. 1963, 34, 35-39
- 134 - HERRERA G.  
"Tratamiento de la reaccion leprotica aguda en lepro matosos y mixtos"  
Mem. IIIe Conf. Panm. Lepr. Buenos Aires 1953, 141-145
- 135 - HOMEN DE MELLO P.  
"E.N.L. e granuloma radiado de miescher".  
Rev. Bras de Leprologia Janvier à Juin 1962, 30, 1 et 2 69-72
- 136 - HOGERZEIL, L.M.  
G. 30 320 or B. 663 - Lamprene (Geigy).  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, Septembre 1968  
Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 137 - IGLESIA M.H.  
"Tratamiento de la reaccion lepromatosa con cortisona - Memoria VI Congr. int. de lepra Madrid 1954, P. 413  
Rev. Ass. Med. Argentina, 1954-68; 769 à 770, 55  
Int. J. of. Lep. 1953, 23, 580-581
- 138 - IGNATIO CHALA J.  
"Reaccion leprosa y sindrome eritema nudoso y eritema polimorfo simultaneos con descuamacion eritro dermica generalizada"  
Rev. Fac. Medicina. Bogota. Nov. 1939, 8, 5, 201-240  
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, 37, 5, 334.
- 139 - INKAMP  
"B663 et réaction lépreuse".  
9e congrès Int. de leprologie. Londres. Sept 1968, XIV ~ 165
- 140 - INKAMP F.M.J.H.  
"A treatment of corticosteroid. Dependent se lepromatous patients in parsistent E.N.L. A clinical evaluation of B663".  
Lep. Rev. 1968, 39, 3, 119-125
- 141 - IMKAMP, F.M.J.H.  
G. 30 320 or B663 - Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September, 1968  
Lep. Rev. 40, 21-47 (1969)
- 142 - ISWARIAH V  
"Acute lepra reaction in course of thyroid medication for obesity"  
J. Med. Indian Assoc. Décembre 1944, 14, 3, 58  
Trop. Dis. Bull. Mai 1945, 42, 5, 394



- 143 - JAMES D.G.  
"Erythema Nodosum"  
Brit. Med. J. 1961. 1. 853
- 144 - JAMES D.G. et JOPLING W.H  
"Sarcoidosis and leprosy"  
J. Trop. Med. Hyg. 1961, 64, 42-46
- 145 - JOB C.K. and BHAKTAVIZIAM C.  
"Nerve abscess in lepromatous leprosy"  
Lep. Rev. 1967, 38, 4, 243-247
- 146 - JOB C.K. and GAULT B.W.  
"Bullos type of reaction in leprosy"  
Lep. Rev. 1957, 28, 5-10
- 147 - JOB, GUDE C.K., MACADEN.  
"Erythema nodosum leprosum"  
Int. J. of Lep. Apr-Jun 1964, 32, 1, 177-184
- 148 - JOB C.K. and MACADEN V.P.  
"Leprous orchitis in reactional Borderline cases".  
Int. J. of Lep. 1963, 31, 273-279.
- 149 - JOPLING, W.H.  
G. 30 320 or B663 - Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
September 1968  
Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 150 - JOURNEES MEDICALES DE DAKAR (VIe)  
Table ronde sur la lèpre : "classification et pathogénie des  
états réactionnels ; la névrite lépreuse. Janvier 1969
- 151 - KAMP H., LEIKER D.L., FRENKEN J.H.  
"The relation between the Lucio phenomenon and cutaneous  
allergic vasculitis"  
Int. J. Lep. Apr-June 1962, 30, 2, 138, à 151
- 152 - KARAT A.B. et Al.  
"Acute necrotizing lepromatous lymphadenitis : an E.N.L. -  
like reaction in lymph nodes.  
Brit. Med. J. oct. 1968, 4 : 223-224
- 153 - KARAT, A.B.A.  
G. 30 320 or B663 - Lamprene (GEIGY )  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
September 1968  
Lep. Rev., 40 : 21-47 (1969)
- 154 - KARAT, A.B.A., JEEVARATNAM, A., KARAT, S., RAO, P.S.S.  
Double-Blind Controlled Clinical Trial of Clofazimine in  
Reactive Phases of Lepromatous Leprosy  
Brit. Med. J., 1 (5690) : 198-200 (1970)



- 155 - KARAT A.B. JOB C.K. et KARAT S.  
"E.N.L. in borderline leprosy. Report of a case"  
Int. J. of Lep. 1967, 35, 1, 17-24
- 156 - KARURU, E  
G. 30 320 or B 663 - Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
September 1968  
Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 157 - LANGUILLON, J.  
Action de deux nouveaux produits, la Thalidomide et le B 663  
sur les formes réactionnelles de la Maladie de Hansen.  
Méd. Trop., 29 (4) : 497-503 (1969)
- 158 - LANGUILLON J.  
"La réaction lépreuse"  
Med. Trop. 1965, 25, 2, 171-182
- 159 - LANGUILLON J.  
"Action de la Thalidomide sur la réaction lépreuse"  
Acta Leprologica Juillet-Décembre 1970, 40-41, 51, 55
- 160 - LANGUILLON J.  
"Classification et pathogénie des états réactionnels ; la  
nevrite lépreuse".  
Acta Leprologica, Juillet-Décembre 1970- 40-41, 39-49
- 161 - LANGUILLON J.  
"La régression tuberculoïde dans la lèpre lepromateuse"  
Bull. Soc. Exot. Sept-oct. 1965, 58, 5, 780 à 788.
- 162 - LANGUILLON J., BOISSON R. et PICART P.  
"La C. reactive proteine dans la maladie de Hansen".  
Med. Trop. 1960, 20, 3, 365-367
- 163 - LANGUILLON J., KLEIN J.M.  
"Traitement de l'E.N.L. par l'indométhacine".  
Conf. Technique O.C.C.G.E. - Bamako Avril 1968
- 164 - LANGUILLON J., KLEIN J.M. GIRAUDAU P.  
"Traitement de la réaction lépreuse (E.N.L.) par la thalidomide"  
Conf. Technique O.C.C.G.E. Bamako Avril 1968  
et Bull. Soc. Méd. Afr. Noire 1968, 13, 116-118
- 165 - LANGUILLON J., PLAGNOL ; GIRAUDAU P.  
"Traitement de la réaction lépreuse à type d'E.N.L. par le fla-  
gyl"  
Bull. Soc. Path. Exot. 1966, 59, 1, P. 17-21
- 166 - LANGUILLON J., PLAGNOL ; GIRAUDAU P.  
"Insuffisance cortico-surrénale dans lèpre lepromateuse"  
Bull. Soc. Path. Exot. 1966, 59, 5, 740-744



- 167 - LATAPI F.  
"Manifestaciones agudas de la lepra"  
Medicina (Mexico 1938), 18, 525-538
- 168 - LATAPI F. and ZAMORA A.C.  
"The spotted leprosy of Lucio and introduction to its clinical and histological study."  
Int. J. of Lep. 1948, 16, 421
- 169 - LAUGIER P., ELLENA V., BARALE T.  
"Action rapide de l'I.N.H. dans un cas de lèpre réactionnelle"  
Bull. Soc. Fr. Derm. 1966 73, 899-900
- 170 - LECHAT M.  
"Le traitement de la réaction lépreuse. Revue de la littérature et données actuelles"  
Maroc Medical 1957, 36, 390, 1039-1062
- 171 LEIKER, D.L.  
G. 30 320 or B 663- Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968  
Lep. Rev., 40 : 21-47 (1969a)
- 172 - LORENZO VELAZQUEZ, B  
1 Lampren : un nuevo medicamento contra la lepra  
Arch. Fac. Med. (Madrid), 16 (4) : 409-413 (1969)
- 173 - LOFGREN (S)  
"Erythema nodosum studiss on etiology and pathogenesis on 18 5 adult cases".  
Acta Med. Scandinav. 1946, 124, suppl. 174, 1-197
- 174 - LOFGREN (S) et Wahlgren (F)  
"On the histopathology of erythema nodosum"  
Acta dermat. Venereol. 1949, 29 1-13
- 175 - LOWE J.  
"A.C.T.H. et cortisone in treatment of complications of leprosy".  
Brit. Med. J. 1952, 4, 787, 746
- 176 - MACADEN V.P.  
"Diphenyl thiourea in the treatment of patients with recurrent lepra reactions".  
Lep. Rev. Apr. 1963, XXXIV, 2, 73-79
- 177 - MAHMUD, K  
G. 30 320 or B.663 - Lamprene (GEIGY°)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
Lep. Rev., 40 : 21-47 (1969)
- 178 - MALABALAY, HELWIG M.C., TOLENTINO E.B., BINFORD J.G.  
"The histopathology and histochemistry of E.N.L."  
Int. J. of Lep. Jan-Mar. 1966 , 33, 1, 28-49



- 179 - MAGALHAES M.J.C. & BARBOSA A. BASTO P.M.  
Terapêutica das reações leprosas com A.C.T.H. e cortisona  
J. Med. Porto, 1955, 27, 419
- 180 - MAREFFE H.  
"Erythème noueux chez une lépreuse en cours de traitement"  
"Bull. Soc. Path. Exot. Nov. 1928, 737-741"
- 181 - MARQUEZ et APPRONOLER  
"Au sujet de l'action de la thalidomide sur la réaction lépreuse"  
9e Congr. Inter. Leprol - Londres 1968, VIII, 97%
- 182 - MARKIANOS J.  
"La bacillémie et la fièvre lépreuse"  
Ann. Dermat. Syphil. 7 mars 1933, 4, 3, 220-229  
Trop. Dis. Bull. Janv. 1934, 31, 1, 5
- 183 - MATTOS et ALONSO  
"Sur l'effet de la thalidomide sur la réaction lépreuse"  
9e Congr. Inter. Lepr. Londres Sept 1968, XIV, 172
- 184 - MELAMED A.J.  
"Pathogenia de la lepra-reaccion lepromatosa"  
Leprologia, Buenos Aires, 2, Jul-Déc. 1956, 1, 2, 167-173
- 185 - MELAMED A.J.  
"El proteinograma seriado en la reaccion leprosa tratada con  
hormonas antiflogistica"  
Leprologia. 1958, 3, 57-67
- 186 - MELAMED A.J.  
"La reaccion Leprosa"  
Med Panamericana 1959, 12, (126) 55-74  
Int. J. of. Lepr. 1960, 28, 1-87
- 187 - MELAMED A.J.  
"Etat actuel du traitement de la réaction lépreuse"  
Leprologia Buenos Aires - Jan-juin 1961 VI, 61-75
- 188 - MELAMED A.J.  
"Reaccion leprosa experimental - consideraciones patogenicas"  
Leprologia 1955, 1-55
- 189 - MELAMED A.J. et ABULAFIA V.  
"Fenomenos vasculares en la reaccion leprosa"  
Med. Panamericana - 1957, 9, 455-466
- 190 MELAMED A.J., FIOL H., BRUSCO C.M.  
"Reaccion leprosa y sindrome general de adaptation"  
Third Panamericana Lep. Conf. T.T. - p. 146



- 191 - MELAMED A.J. et JONQUIERES E.D.L.  
 "Factores que modifican la actividad de los capilares en la reaccion leprosa. Suggestiones para la terapeutica dermatologica".  
Semana med. 1959 - p. 370-376
- 192 - MELAMED J.A. SIMUNJIVICH I, GANAPOL J.  
 "Dexa methasone en la lepra reaccional - clinica proteinogramas y permeabilidades capilares. 1959, 73, 458-466 Rev. Ass. Med. Argentina
- 193 - MELSON R.S.  
 "A case of lepra reaction treated with cortrophine (A.C.T.H.)  
Int. J. of Lep. 1952, 20, 2, 195-200
- 194 - MENDES G. et CRIECO V  
 "Interpretacao de reacao leprotica nas relacoes com a para al-  
 lergia"  
Rev. Bras. Leprolog. Sao Paulo. 1936, 4, n° Spécial, 1-25  
Trop. Dis. Bull, Août 1937, 34, 8, p. 609
- 195 - MERKLEN F.P. et RIOU M.N.  
 "Résultats favorables d'un an d'essai de dérivés vitaminiques K dans la lèpre"  
Bull. Soc. Path. Exot. Juil. 1953, 741-748
- 196 - MERKLEN F.P. et RIOU M.N.  
 "A propos du traitement des réactions lépreuses par la cortisone ; les risques d'une corticothérapie prolongée"  
Bull. Soc. Franç. Syph. 1956, 63, p. 46-49
- 197 - MERKLEN F.P. et RIOU M.N.  
 "Epuisement relatif de l'action favorable de substances vitaminiques K et de l'A.C.T.H. au cours des réactions lépreuses rejetées"  
Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 1953, 60, 274-275
- 198 - MERKLEN F.P. et RIOU M.N.  
 "Survenue d'un pneumothorax tuberculeux dans une lèpre lépromateuse au début du traitement cortisonique d'une réaction lépreuse  
Bull. Soc. Path. Exot. 1956, 49, 5, 789-792
- 199 - MERKLEN F.P. et COTTENOT F.  
 Serodiagnostic par immunofluorescence sur bacille de stefansky  
Bull. Ass. Lépreux Lang. Fr. 1968, 1 85-88
- 200 - MERKLEN F.P., RIOU M.V., WESSELY F.  
 "Poussées réactionnelle au cours de la maladie de Hansen avec le 4 butoxy 4' dimethy aminothiocarbanilide (1906 su)  
Bull. sos. franç. Derm. Syph. Nov. Déc. 1960, 67, 5 : 914
- 201 - MIRANDA R.N.  
 "A proposito de un caso de manifestacao aguda da lepra".  
Rev. Bras. de leprologia. Mars 1961, 29, 1, 3-12



- 202 - MIRANDA (A.G.) PINEYRO R., RODRIGUEZ R.  
"Lepra tuberculoide ulcerosa (lazarina) reporte de un caso"  
Rev. de sif : Leprol. Y Dermat. Cuba, 1955 ano II n° 1, 14-15
- 203 - MOM A.M.  
"Benadryl en la reaccion leprosa lepromatosa y en la sensibilizacion sulfonida".  
Rev. Argentina Dermatosifilogia Juin 1947, 31, 2, 188-191.  
Trop. Dis. Bull. Dermatosifilogia Déc. 1947, 44, 12, p. 1074
- 204 - MONTEL M.L.R. : E.N.L. et erythema multiforme (correspondance)  
Int. J. of Lep. 1951, 19, 351-362
- 205 - MONTESTRUC E.  
"Les réactions lépreuses leur traitement par corticothérapie prolongée" (2e note)  
Bull. Soc. Path Exot. 1955, 48, 5, 631-635
- 206 - MONTESTRUC E.  
"La cortisone dans le traitement des réactions lépreuses"  
Bull. soc. path. Exot. 1954, 47, 6, 48-856  
Presse Méd. 1955, 63-145
- 207 - MONTESTRUC E.  
"La C. Reactive Proteine dans l'infection lépreuse"  
Bull. soc. Path Exot. oct. 1959, 5, 561-564
- 208 - MONTESTRUC E.  
"The C Reactive Protein in the serum of lepromatous case in lepra reaction"  
Int. J. Of. Lep. Avr-Juin 1960, 28, 2, 140-143
- 209 - MONTESTRUC E.  
"Les transformations tuberculoides dans la lèpre lépromateuse"  
Bull. Soc. Path. Exot. 1962, 55, 1, 984-91
- 210 - MONTESTRUC E. PAPA F., et HERMATIN G.  
"Les examens biologiques des états inflammatoires en pratique: biologique, plus particulièrement dans les réactions lépreuses"  
Bull. Soc. Path. Exot. Janv. 1962, 50, 1 16-19
- 211 - MONTOYA FERNANDEZ R.  
"Lepra de Lucio"  
Arch. Fac. Med. LIMA 1960, 43, 551-592  
Int. J. of. Lep. 1962, 30, 2, 219-220
- 212 - MOSCHELLA S.L  
"Lepra reaction with necrotizing skin lesions. A report of six cases".  
Arch. Derm. 1967, 95, 6, 565-575



- 213 - MOSCHELLA, BELL S.L. TRAUTMAN W.R.  
 "The indirect basophil test in E.N.L."  
Int. J. of Lepr. Janv-Mar. 1966, 34, 1, 39-41
- 214 - MUIR  
 "Lepra reaction and general adaptation syndrome"  
Lep. Rev. Oct. 1962, 23, 4, 240-251
- 215 - MUKERJEE N., KUNDUS and GHOSH S.  
 "Chloroquine for reactions in leprosy"  
Int. J. of Lepr. Apr. June 1963, 31, 2, 178-82
- 216 - MURATA M.  
 "Veber erythema nodosum leprosum"  
JAP. Z; für. Dermat. u. urol 1912, 12, 1013-1051
- 217 - NETTO L.S.  
 "THALIDOMIDE In Lepra reaction"  
Revta. Bras. Med. 1967, 24, 9, 760-763
- 218 - NICHOLAS C.J.  
 "La cortisone dans les complications de la lèpre".  
West. Int. M.J. 1956, 5, 3, 196-200  
Trop. Dis. Bull. Avril 1957, 54, 4, 442-443
- 219 - NOLASCO J.O.  
 "The lepromin test in lepra reaction I"  
Int. J. of. Lepra syn. Manille Avr Juin 1940, Vol 8 n° 2,  
 p. 151-158  
Trop. Dis. Bull. Janvier 1941, 38, 1, 25
- 220 - NOLASCO J.O.  
 "The lepromin test in lepra reaction II"  
Int. J. of Leprosy. Manille. Juil-Spet. 1940, vol. 8, n° 3 ;  
 p. 285 à 298 à  
Trop. Dis. Bull. Avril 1941, 38, 4, 220
- 221 - OBDULA RODRIGUEZ  
 "Lepra de Lucio"  
Memorias III congreso Ibero Latino Americano de Dermatologia  
Mexico 1959, 297-301
- 222 - OBERMAZER M.E. BONAR S.C.  
 "La forme de Lucio de la lèpre lepromateuse 1 cas"  
Int. J. of. Lep. 1950, 18, 1, 53-58  
Journal of Invest. Dermatol. (California) 1949, 12, 243-248
- 223 - OBERMAZER M.E.  
 "Lèpre diffuse"  
Annales of Western Medicine and Surgery 1949. 225-231
- 224 - OLIVERA S. et MAGARRO M.F.  
 "Tratamento de reação leprotica com Antialergicas"



- Rev. Brasileira Med. 1955, 12, 380-383
- 225 - OPROMOLLA, LIMA D.V.A., MARQUES  
"Thalidomide in the acute crisis of leprosy"  
Rio de Janeiro. Apr. 1966, 69, 4, 824-844
- 226 - ORBANEJA J.G., PEREZ A.G.  
Eritema nodoso en la lepra  
Rev. Clin. Esp. 1951, 41, 14-23
- 227 - ORBANEJA J.G. et GARCIA SANZ J.A  
"Lepra de Lucio"  
Acta Derm. Sil. juin 1952, 43, 778-781
- 228 - OWEN S. et Al "Social factors in the hospital treatment of leprosy"  
Med. J. Aust. 2 : 351, 3, 24 Aug. 68. et 2 : 753, 26 oct. 68  
Med J. Aust. 24 aug 68, 2 : 351-351 et 26 oct. 68, 2 : 753
- 229 - PALALIOS F.J.E.  
"Tratamiento de la reaccion leprosa por la NILAMIDE"  
Rev. Soc. Méd. Quirurgicala del atlantico 1962, 6, 1, 1-7
- 230 - PARDO- CASTELLO V. et PINEYRO R.  
"Lazarine leprosy, its position in the present classification of leprosy"  
Int. J. of Lepr. 1949, 17, 65-72
- 231 - PEARSON, J.M.H.  
G. 30 320 or B663 - Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the royal Garden Hotel, London, September 1968.  
Lep. Rev., 40 : 21-47 (1969)
- 232 - PEPLER W.J., KOOIJ R. and MARSHALL J.  
The histopathology of acute panniculitis nodosa leprosa (ENL)  
Int. J. of Lepr. 1955, 23, 53
- 233 - PENNEK J.  
Essai de traitement de la réaction lépreuse par l'acétate de delta-pregnenolone"  
Bull. Soc. Path. Exot. Nov. 1953, 46, 6, 889-896
- 234 - PESCHOWSKY J.W.  
"Veber reaktionen bei lepra"  
Arch. Für Schiffs und trop hyg. Mars 1934, 38, 3, 112-118  
Trop. Dis. Bull. Août 1934, 31, 8, 552-553
- 235 - PETER BERNARD  
"Un diagnostic rare : lèpre lépromateuse et panniculite récidivante fébrile de Weber Christian" à propos d'une observation - Thèse Paris 1962



- 236 - PETTIT J.H.S.  
The treatment of E.N.L. with B663 - Controlled study"  
Int. J. Lepr. 1967, 35, 1, 11-16
- 237 - FEALTZGRAFF, R.E.  
G. 30 320 or B663- Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
September 1968  
Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 238 PHAM VAN QUANG  
"Traitement des réactions lépreuses par la cortisone"  
Thèse Saïgon 1961, 373
- 239 - PIERINI J., ABULAFIA J. et WAINFELD S.  
Las hypodermatitis II. Eritema nudoso  
Arch. Argent. dermat. 1965, 15, 10-27 et 125-128
- 240 - POGGE R.C. et Sr. ROSS HILARY  
"Erythema nodosum in leprosum, a study of the pathogenesis with  
reference to carbo-hydrate metabolism".  
Int. J. of Leprosy. Cleveland Ohio. Déc. 1946, 14, 49-54  
Trop. Dis. Bull. Juin 1947, 44, 6, 593
- 241 - PRIETO LORENZO A.P.  
"Tratamiento de la lepra reaccion por el A.C.T.H. y cortisona"  
Med. Colo. 1956, 27, 227-250
- 242 - PRIETO LORENZO A.P.  
"Notre expérience dans le traitement de névrite lépreuse".  
La Medicina Colonial. 1956, 27, 6, 542-60
- 243 - PROTO F.  
Contribution à l'étude du traitement de la maladie de Hansen :  
A propos de quelques cas traités par une phénazine pigmentée  
le B663, (Geigy)  
Thèse Bordeaux, 1968
- 244 - RADNA R.  
"Sur le traitement de la reaction lépreuse"  
Ann. soc. Belge Med. Trop. 30 juin 1939, vol. 19, n° 2 p. 227-233  
Trop. Dis. Bull. Janv. 1940, 37-1, 47
- 245 - RAMANEJAM et RAMER G.  
"Smallpox vaccination and acute exacerbation of leprosy"  
Lep. In India 1966 janv. 38, 1, 3, à 9
- 246 - RAMOS E SILVA J. and many authors symposium on E.N.L.  
Boletim do servico Nac. da Lepra XV 1956, 8 et n° spécial p. 160  
Rio de Janeiro  
Lep. Rev. 1957, 28, 4, 190-194



- 247 - RAMU G.  
 "Reaction in leprosy"  
The licentiate Ambala, Fev. 1961, 10, 11, 369-378
- 248 - REICH C.V. TOLENTINO J.G.  
 "The relation ship of C reactive protein levels in lepromatous  
 Leprosy to E.N.L."  
Int. J. Lep. 1967, 35, 4, Pt 1, p. 470-476
- 249 - REIDAR SHOYEN et MELSON  
 "Case of lepra reaction treated with corticotrophine"  
Int. J. Lep. Apr June 1952, 20, 195-200
- 250 - RENDERS, A.  
 G. 30 320 or B663 - Lamprene § (Geigy)  
 A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
 September 1968  
Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 251 - RENDERS, A.  
 Essai d'un léprostatique récent (B663) dans le traitement de la  
 lèpre lépromateuse.  
Ann. Soc. belge Méd. trop. 48, (6) : 625-636 (1968)
- 252 - REYES E., RARRIENTOS E., RODRIGUEZ J.J., CARANZA AMAYA A. ET  
 PERALTA R.  
 "Severe reaction resembling therapeutic shock in lepra following  
 administration of "diasone".  
Arch. Derm. Sifil. 1949, Janv., 59, 1, 118-119.  
Trop. Dis. Bull. Juillet 1949, 46, 7, 639-640
- 253 - RIDLEY D.S.  
 "A bacteriologie study of E.N.L."  
Int. J. Lepr. Jul-sept. 1960, 28, 3, p. 129-133
- 254 - RIDLEY D.S. and WISE M.J.  
 "Reaction of the dermis in leprosy"  
Int. J. of lepr. Jan. Mar 1964, 32, 1, 24, à 36
- 255 - ROCHE M., CONVIT J., MEDINA J.A. et BLOMENFIELD E.  
 "The effets of adreno cortico trophie hormone (A.C.T.H.) in lepro-  
 matous lepra reaction".  
Int. J. Lep. 1951, 19, 7, 137
- 256 - ROCHE M., CONVIT J., MEDINA J.A. et BLOMENFLIELD  
 "A.C.T.H. in lepromatous lepra reaction"  
2e conf. Clin. sur l'A.C.T.H. 2 Vol. Churchil Ed. Londres,  
 1951, 2, 441
- 257 - RODRIGUEZ J.N.  
 "Erythema induratum leprosum a dep nodular of reaction in leproma-  
 tous leprosy".  
Int. J. of Lepr. 1957, 25, 4, 313-321



- 258 - RODRIGUEZ  
 "The acute infiltration reaction of lepro matous leprosy"  
Int. J. Leprosy 1955, 23
- 259 - RODRIGUEZ  
 "Pseudo exacerbation and borderline cases"  
Int. J. Lep. 1955, 28, 95
- 260 - RODRIGUEZ J.N. and WADE H.W.  
 "Bullous tuberculoid - Report of case with a discussion of Lazzanne Leprosy"  
Int. J. of Lep. 1940, 8- 33-343
- 261 - ROLLIER R.  
 "Essai de traitement des réactions lépreuses par l'histoglobine"  
 Casablanca 1963
- 262 - ROLLIER R. et ROLLIER M.  
 L'E.N.L. Etude analytique et essai pathogénique"  
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1964, 44, 1, 147-160
- 263 - ROLLIER R. , Mme ROLLIER M.  
 "Essais de traitement des erythèmes nouveaux lépreux par le B663"  
Acta Leprologica Juillet-Décembre 1970, 40-41, 57-76
- 264 - ROLLIER R., ROLLIER M.  
 "A propos des E.N.L."  
Bull. de la soc. de Derm. 1966, 73, 28-32
- 265 - DA ROSA A.F.  
 "Reaccoto leprotica"  
Rev. Bras Leprol. Sao Paulo. Mars 1938, 6, 1, 1-13  
Trop. Dis. Bull Août 1938, 35, 8, 550-551
- 266 - ROSS H. , BUTLER C.F. et LAUKAITIS R.B.  
 "C. Reactive protein in leprosy"  
Int. J. of Lep. 1959, 27, 2, 129-133
- 267 - ROSS (Sister Hilary), BUTLER C.F. and LAUKAITIS R.B.  
 "C. Reactive proteins in the sera of patients with leprosy"  
Int. J. Lep. Avr-juin 1952, 27, 2, 129-133
- 268 - ROSTANT M.  
 "Action du B663 sur les formes réactogènes rebelles de la maladie de Hansen"  
Afr. Méd. 1969, 8, 66, 13-16
- 269 ROSTOLL et de las AGUAS  
 "Thalidomide et Réaction lépreuse"  
9e Congr. INT. Lepr. Londres. Sept 1968, XIV. 180
- 270 - ROTBERG A.  
 "Tratamento da reacção leprotica pelo cawao por via endoveinosa"



Rev. Bras Leprol. Sao Paulo. 1936 n° spécial, 4, 163-173  
Trop. Dis. Bull. Août. 1937, 34, 8, 612-613

271 - ROY A.T. et RAO G.R.

"Fluoresceine in lepra reaction"

Int. Med. Gazette. Jan 1936, 71, 1, 25-28

Trop. DIS. Bull. Août. 1936, 33, 8, 611-612

272 - RUBIO B.

"B663 et réaction lépreuse".

9e congr. Int. Lep. Londres XIV - 175, sept 1968

273 - RUSSELL, D.

G; 30 320 or B663 - Lamprene (Geigy)

A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968.

Lep Rev. 40 : 21-47 (1969)

274 - RYRIE G.A.

"The management of reaction".

Leprosy review 1935, 6; 12-15

275 - SCHUJMAN S.

"Influencia benefica de la reaccion leprosa en la evolucion de los casos lepromatosos".

Rev. Argentina Dermatosif. 1947, 31, 506-512

276 - SCHULZ, E.J.

Treatment of Erythema Nodosum leprosum with B663

Ninth Internat. Leprosy Congr., London, 1968

277 - SCHULZ, E.J.

G. 30 320 OR B663 - Lamprene (Geigy)

A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968.

Lep. Rev. 40 : 21-47 (1969a)

278 - SCHUJMAN S.

"Tuberculoid lepra reaction".

J. of. Lep. Manille. Janv Mars 1937, vol 5 n° 1 p. 77-86.

Rev. Argentina Derm. Sifil. 1935, 19, 411-435.

Trop. Dis Bull. Août 1937, 34, 8, 605-606

280 - SHESKIN J.

"Further observation with talidomide in lepra reactions".

Lep. Rev. Oct. 1965, 36, 4, 183-187

281 - SHESKIN J.

"Influencia de la thalidomida en la reaccion leprosa"

Separato de la revista dermatologia venezolana. IV, n° 3 et 3



- 282 - SHESKIN J.  
 "Thalidomide in the treatment of lepra reaction"  
Clin Pharmacol. and Therap. 1965, 6, 3, 303. Int. J. of Lep  
Mai-juin 1965, 6, 3, 303-306
- 283 - SHESKIN J. et Al.  
 "Trials with thalidomides derivatives in leprosy reactions"  
Lep. Rev. 1968, 39, 203-205
- 284 - SHESKIN J. et CONVIT J.  
 "Therapie der lepra Reaktion mit thalidomid (eine Doppelblisterung)".  
Universitäts Krankenhaus. Jerusalem, Dec. 1966, 548, 49.  
Sander druk, aus "Der Hantarzt, 17. Jahrgang, 12. Heft.
- 285 - SHUTTLEWORTH J.S.  
 "Etudes cliniques sur l'emploi de la cortisone de l'A.C.T.H. dans les phases réactionnelles de la lèpre. Int. J. Lep.  
New Orleans 1956. April-Juin, 24, 2, 129-137
- 286 - SILVAC et TUMA M.  
 "Réaction lépreuse et hormones cortico stéroïdes".  
Bull. Serv. Nac. Lepro. Rio de Janeiro 1959, Mar 32, 18, 1  
24-32
- 287 - SOETOPO M.  
 "En atypisch beloop der lepra - Reactie" (atypical lepra reaction)  
Geneesk. tjsch v. Nederl. Indie. 26 Nov. 1940, 80, 48  
2801-2808  
Trop. Dis. Bull. Août 1941, 38, 8, 64
- 288 - SOTO M.C.  
 "Reacao leprotica de vista ocular"  
Rev. Brasil. Leprolog. Sao Paulo. Juin 1949, 17, 2, 75-80  
Trop. Dis. Bull. Mars 1950, 47, 3, 248
- 289 - SOUZA ARAUJO H.C. de  
 "Efficacia de "cortene" na reacao leprotica causada pela sulfoxona"  
Brasil medica. 1953, 67, 83-87
- 290 - SOUZA CAMPOS N. ROTE de SOUZA P.  
 "Reactional states in leprosy"  
Int. J. leprosy 1954, 22, 3, 259-72
- 291 - SHEAGREN, J.N.  
 Antimalarial Effect of B663 in Mice Infected with plasmodium Berghei/  
J. Parasitol. 54 (6) : 1250-1251 (1968)
- 292 - SOUZA A.R. de  
 "Sanarelli-Schwartzman phenomenon : study of leprosy of Lucio"  
Rev. Brasil. Leprolog. Sept 1951, 19, 161-165



- 293 - SOUZA LIMA  
"The pseudo exacerbation reactional state of leprosy"  
Int. J. Leprosy, 1955, 429
- 294 - DE SOUZA LIMA L.  
"Conceito actual de reaccao leprotica"  
Rev. Bras. Leprologia Sao Paulo Sept. 1949, 17, 3, 131-156  
Trop. Dis. Bull. juin 1950, 47, 6, 547.
- 295 - SOUZA LIMA L. et DE SOUZA P.R.  
"Pseudoexacerbation of leprosy due to the D.D.S."  
Int. J. of Lep. New Orléans - Janv-Juin 1949, 17, 1-2, 19-21  
Trop. Dis. Bull., 1950, 47, 4, 373-374
- 296 - SPADA C. et PIRASTU A.  
"A proposito di reazione leprosa"  
Rassegne med. Sarda 1955, 167-258, 57
- 297 - SRIMIVASAN H. et Al  
"Story behind the clinical trial of B663, in leprosy".  
Int. J. of Lep 1967, 35, 1, 78-81
- 298 - STEIN A.A.  
"Lepra reaction and meteorotropisme"  
Int. J. of Lep. Manilles . Av-juin 1935, 3, 2, 137-52  
Trop. Dis. Bull., Déc. 1935, 32, 12, 867-868
- 299 - STEIN A.A.  
"Zur morphologie der leprareaktion"  
Int. J. Lepr. Manille. Juin 1939, 7, 2, 149-160  
Trop. Dis. Bull Janv. 1940, 37, 1, 334
- 300 - STEPANOV V.I.  
"Traitement des névrites aiguës chez les lépreux par l'hormone adrénocorticotrope"  
Derm. Treat. P. lepra. 1957, p. 99-101  
Abstract of Soviet Med. 1959, 3, 2, 598
- 301 - SUSMAN I.A.  
"Observations cliniques d'E.N.L."  
Lep. Rev. 1958, 29, 4, 229-231
- 302 - SUTTLEWORTH J.S.  
"Etudes cliniques sur l'emploi de la cortisone dans les phases réactionnelles de la lèpre".  
Int. J. Lep. New Orleans, 1956, Apr-June, 24, 2, 129-137
- 303 - TABANI C.G. et HERNANDEZ V  
"La triamcinolone dans le traitement de la reaction lépreuse"  
Rev. Fontilles Alicante. 1958, Juil. Déc. 4, 6, 481-488  
Trop. Dis. Bull Août. 1959, 56, 8, 844



- 304 - TAJIRI  
"Histopathological studies on acute infiltration of lepromatous leprosy"  
Hifu-Hingo Ki-Zarski, 1931, 41, 3
- 305 - TAJIRI  
"The acute infiltration of leprosy"  
Int. J. Lep. 1955, 23, 270.
- 306 - TANCREDO A. FURTADO  
"The lucio-Alvaredo form of leprosy, a case observed in Brasil"  
Int. J. Lep. Avr-Juin 1959, 27, 2, 110-114
- 307 - TARABINI, CASTELLANI G.  
"The use of E. Aminocaproïde acid in treatment of RL"  
Revta leprol. Fontilles, 1967, 6, 8, 745-749
- 308 - TEICMANN G.O.  
"A study of lepra reactions".  
Lep. Rev. Juil. 1949, 20, 3, 89-94  
Trop. Dis Bull. Janv. 1950, 47, 1, 51-52
- 309 - TEMIME PIERRE, LA TOURELLE PHILIPPE et BACHELLERIE PIERRE  
"Explorations immuno-alloergologiques chez les lépreux (L.L. ou L.B.) quiescents et réactionnels à l'aide du test de transformation lymphoblastique, du test de shelley et du test au latex, histamine de mikol".  
Acta leprologica, juil-Déc. 1970, 40-41, 27-34
- 310 - TEMINE P., ROLLIER R., LAVIPONP., PRIVAT Y., Mme BRUNET M.  
"Un cas de réaction lépreuse (type Lucio)"  
Bull. Soc. Fr. Derm. 1966, 73, 505-506.
- 311 - TERCENCIO DE LAS AGUAS  
"Notre concept de la pathogénie et du traitement de la réaction lépreuse".  
Rev. Lepr. Fontilles 1963, 6, 793-901
- 312 - TERCENCIO DE LAS AGUAS J.  
"La prednisone dans les phases aiguës de la lèpre".  
Rev. Fontilles Valencia 1957, 4, 4, 203-212
- 313 - TERCENCIO DE LAS AGUAS J.  
"Tratamiento de las lepras reacciones con el dimitilisopropilazuleno"  
Revista de leprologia Fontilles 1960, 5, 1, 37
- 314 - TERCENCIO DE LAS AGUAS  
"El A.C.T.H. y las corticosteroides en la lèpra"  
Rev. Fontilles Alicante 1961, 5, 3, 249-258



- 315 - TERCENCIO DE LAS AGUAS J. et CONTRERAS DUENAS.  
"First results of the treatment of lepra reaction with thalidomide".  
Rev. Fortilles. Alicante 1966, Jan. June, 6, 5, 449-56
- 316 - TERCENCIO DE LAS AGUAS J. et CONTRERAS DUENAS  
"The treatment of E.N.L. with thalidomide"  
Rev. Leprol. Fontilles, 1967, 6, 7, 587-603
- 317 - TERCENCIO J., TABANI CASTELLANI J.  
"Dexaméthazone in the treatment of lepra reaction"  
Leprosy abstract. Dec. 1960, 10, 4, 20-26
- 318 - THANGARAJ R.H. et THAGARAJ T. S.  
"Le traitement de la névrite aigue par hyalase et cortisone"  
Lep. Rev. 1960, 31, 4, 295-299
- 319 - THIESSEN A.D.  
"Acute nevritis in leprosy"  
Lep. in India 1959, 31, 1, 3-5
- 320 - THIRD PANAMERICAN LEPROSY CONFERENCE  
Held in Buenos Aires Dec. 9-15, 1951  
Int. J. of lepr. Apr-June, 1952, 20, 2, 266-268
- 321 - TISSEUL J.  
"Au sujet d'un cas de léprides à forme d'erythème noueux"  
Bull. Soc. Path. Exot. Mai 1931, 5, p. 366-369
- 322 - TISSEUL J.  
"Contribution à l'étude de la réaction lépreuse"  
Bull. Soc. Path. Exot 8 juin 1938, 31, 465-468  
Trop. Dis. Bull. Déc. 1938, 35, 2, 891
- 323 - TOLENTINO, J.  
G; 30 320 or B663, Lamprene (Geigy)  
A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London,  
September 1968  
Lep Rev. 40 : 21-47 (1969)
- 324 - TOLENTINO J.G.  
"Acute reactions in leprosy"  
Int. J. of Leprosy 1963, 31, 541
- 325 - TORRENT GUASP. Fr.  
"Les lépro réactions - leurs variétés classification et pathogénie".  
Rev. Lepr. Fontilles, 1962, 5, 641-642
- 326 - TURK J.L. et WATERS  
Les bases immunologiques de la depression de l'immunité cellulaire et la réaction allergique retardée chez les malades atteints de lèpre lépromateuse.



- 327 - VISCHER, W.A  
The Experimental Properties of g. 30 320 (B.663)  
A New Anti-leprotic Agent.  
Lep. Rev. 40 : 107-110 (1969)
- 328 - WADE  
"A tuberculoid like reaction in lepromatous leprosy a reactional reversal phenomenou"  
Int. J. of Lep. 1955, 23, 443-446
- 329 - WADE H.W  
"Tuberculoid changes in leprosy II. Lepra reaction in tubercu-  
loid leprosy"  
Int. J. of Lep. Manilles 1934, Août-Oct. 2, 3, 279-292  
Trop. Dis. Bull. Mai 1935, 32, 5, 336
- 330 - WADE H.W.  
"The nature of the E.N.L. type of reaction lesions in lepromatous  
leprosy wyth special reference to effects of repeated reactions"  
Int. J. Leprosy 1953, 21, 613-614
- 331 - WADE H.W.  
"Lesions of the testis"  
Int. J. of leprosy 1963, 31, 3, 363,368
- 332 - WADE H.W.  
"Cortisone in iritis"  
Int. J.Lep. Oct-Dec. 1951, 19, 4, 471
- 334 - WALLACE H.J. et Al  
"E.N.L. "  
Proc. Roy soc. Med. Feb. 69, 62 : 161-162
- 335 - WARREN A.G.  
"A preliminary report on the use of B.663, in the treatment  
of chinese leprosy patients with chronic reaction".  
Lep. Rev. 1968, 39, 2, 61-66
- 336 - WATERS M.F.  
"G. 30 320 or B 663 Lampren (Geigy)"  
Lep. Rev. Janv. 1969, 40, 21-47
- 337 - WARREN, A.G?  
G. 30 320, or B663, Lamprene (Geigy)  
a working Party Held at the Royal Garden Hotel London  
September 1968  
Lep. Rev. 40, 21-47 (1969)
- 338 - WARERS M.F.R. and RIDLEY D.S.  
"Negrotizing reactions in lepromatous leprosy a clinical and  
histologie study"  
Int. J. of Lep 1963, 31, 4, 418-443



339 - WATERS, M.F.R.

Chemotherapeutic trials in Leprosy.

6. Pilot Study of the Rimino-Phenazine Derivative B663 in LOW Dosage (100 mgm twice weekly) in the Treatment of lepromatous Leprosy

Internat. J. Leprosy, 36, (4) : 391-399 (1968b)

340 - WATERS, M.F.R.

G. 30 320 or B663 - Lamprene (Geigy)

A Working Party Held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968

Lep. Rev. 40, 21-47 (1969a)

341 - WILLIAMS, T.W. MOTT, P.D. WERTLAKE, P.T., BARBA RUBIO J.

ADLER, R.C., HILL, G.J., PEREZ SUAREZ J., KNIGHT, V

Leprosy Research at the National Institutes of Health :

Experience with B663 in the Treatment of Leprosy

Internat. J. Leprosy, 33, (3) : 767-775 (1965)

342 WOLCOTT R.P.

"Erythema nodosum leprosum"

Int. J. of. leprosy. Cleveland Ohio. oct.déc. 1947, 15,4  
380-388.

Trop Dis. Bull. Juillet 1948, 45, 7, 613-614



## T A B L E D E S M A T I E R E S

---

|                                                                    | PAGES |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION                                                       | 1     |
| RAPPEL DE LA CLASSIFICATION DE LA LEPRE                            | 2     |
| HISTORIQUE ET DEFINITION DE LA REACTION LEPREUSE                   | 6     |
| RAPPEL DE L'ERYTHEME NOUEUX EN DERMATOLOGIE                        | 10    |
| ETUDE DE L'ERYTHEME NOUEUX CHEZ LES LEPREUX                        | 12    |
| THERAPEUTIQUES UTILISEES DANS LA REACTION LEPREUSE                 | 36    |
| LE B.663 ET LA REACTION LEPREUSE                                   | 45    |
| EXPOSES DES OBSERVATIONS                                           | 52    |
| TABLEAU RECAPITULATIF DE L'ETUDE DU B.663                          | 79    |
| ETUDE SYNTHETIQUE DES OBSERVATIONS                                 | 81    |
| DISCUSSION                                                         | 85    |
| SYSTEMATISATION DU TRAITEMENT DE LA REACTION LEPREUSE<br>PAR B.663 | 86    |
| CONCLUSIONS GENERALES                                              | 88    |
| BIBLIOGRAPHIE                                                      | 90    |





